
Facultad de Farmacia

**"Estudio sobre las potenciales reacciones adversas
que tienen los fármacos en las alteraciones
epigenéticas en cáncer"**

TESIS
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

Licenciada en Farmacia

PRESENTA:

Angélica Yuliana Huicochea Reza

DIRIGIDA POR:
Dra. Leticia González Maya
Dr. Erick Ayala Calvillo

CUERNAVACA, MORELOS

OCTUBRE DE 2023

DEDICATORIA

A mis padres Carlos Huicochea Adán y Laura Elena Reza Fuentes: les dedico este, mi primer gran proyecto, que no habría sido posible sin su apoyo incondicional. Gracias por siempre estar ahí cuando los necesito y por darme el impulso para salir adelante cada vez que pierdo las ganas de continuar. Gracias por su amor y por siempre apoyarme en mis sueños. Quiero que sepan que este logro también es suyo, y que no hay forma de agradecerles todo lo que han hecho por mí.

A mi tía Rocío Reza Fuentes: quien ha sido un valioso impulso para mí, por apoyarme, por creer en mí y por inspirarme a continuar este proyecto en el área que elegí.

A mi abuelito Carlos Huicochea Mejía: por el inmenso amor que me ha dado, por depositar su fe en mí y en mi capacidad, y por darme la fuerza y la motivación para concluir mis estudios.

“Estoy agradecido por todos los que me dijeron NO. Es gracias a ellos que estoy siendo yo mismo.

-Albert Einstein.

AGRADECIMIENTOS

A mis tutores, la Dra. Leticia González Maya y el Dr. Erick Ayala Calvillo. Sin ustedes y sus virtudes, su paciencia y constancia, este trabajo no lo hubiese logrado. Sus consejos fueron siempre útiles cuando no salían de mi pensamiento las ideas para escribir lo que hoy he logrado. Ustedes han formado parte importante de esta historia con sus aportes profesionales que los caracterizan. Muchas gracias por sus múltiples palabras de aliento, cuando más las necesite; por estar allí cuando mis horas de trabajo se hacían confusas. Gracias por sus orientaciones y por caminar a mi lado durante mi investigación.

A la Facultad de Farmacia y a la Universidad Autónoma del Estado de Morelos. Gracias por haberme aceptado, por permitirme formarme y por abrir las puertas de su seno científico para poder estudiar mi carrera, así como también a los diferentes docentes que brindaron sus conocimientos y su apoyo para seguir adelante día a día.

A mis padres. Ustedes han sido el motor que impulsa mis sueños y esperanzas, quienes estuvieron siempre a mi lado en los días y noches más difíciles durante mis horas de estudio hasta este momento en el que, por fin, concluyo mis estudios. Gracias por darme la vida, por ser mis mejores guías de vida y por educarme. Estoy orgullosa de que sean mis padres y que estén a mi lado en este momento tan importante, pues sin ustedes, no estaría donde estoy ni sería la persona que soy ahora.

A mi hermana Maribel. Porque a pesar de la distancia siempre ha estado pendiente de mí y de mis estudios, porque me ha brindado su apoyo incondicional, por haber creído en mí, por darme todo su cariño y por nunca fallarme cuando la necesité sin importar la hora o el momento.

ÍNDICE

I. RESUMEN	6
1. INTRODUCCIÓN.....	9
1.1. EPIGENÉTICA	9
1.1.1. METILACIÓN DEL DNA	9
1.1.1.1. ESTRUCTURA Y FUNCION DE LAS DNMT.....	10
1.1.2. MODIFICACIONES DE HISTONAS	12
1.1.2.1. ACETILACIÓN Y DESACETILACIÓN DE HISTONAS	13
1.1.3. OTROS ELEMENTOS DE REGULACIÓN EPIGENETICA.....	14
1.2. CÁNCER	15
1.2.1. ¿ORIGEN DEL CÁNCER?.....	15
1.2.2. EPIDEMIOLOGÍA EN CÁNCER.....	19
1.2.3. TRATAMIENTOS EN CANCER	21
1.2.3.1. TRATAMIENTOS CLÁSICOS	21
1.2.3.2. TRATAMIENTOS MODERNOS:	23
1.2.3.3. TRATAMIENTOS RECIENTES: ¿EPIFÁRMACOS?.....	26
1.3. REACCIONES ADVERSAS EN CÁNCER.....	26
1.3.1. DEFINICIÓN DE REACCIÓN ADVERSA	27
1.3.2. CLASIFICACIÓN DE REACCIONES ADVERSAS	28
1.3.3. REACCIONES ADVERSAS A EPIFÁRMACOS	30
2. JUSTIFICACIÓN	32
3. OBJETIVOS.....	33
3.1. OBJETIVO GENERAL	33
3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	33
4. METODOLOGÍA	33
5. RESULTADOS	35
5.1. Análisis bibliográfico de estudios sobre la clasificación (mecanismo de acción y estructura química) y seguridad (reacciones adversas) de los distintos epifármacos usados en el tratamiento del cáncer.	35
5.2. IDENTIFICACIÓN LAS REACCIONES ADVERSAS A EPIFÁRMACOS EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER, MEDIANTE PLATAFORMAS COMO “VIGIACCESS”, “DRUGS” O “MICROMEDEX”	49
5.3. RELACIÓN TEÓRICA ENTRE LAS REACCIONES ADVERSAS Y ESTRUCTURA/MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS DISTINTOS EPIFÁRMACOS EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER	52
a) iDNMTs: análogos de nucleósidos.	52
b) iHDAC: Hidroxamato o ácido hidroxámico.....	52
c)iHDAC: Tiol o sulfuro.....	53

6. DISCUSIÓN	53
7. CONCLUSIONES	57
8. REFERENCIAS	58
9. ANEXOS	68
9.1. ABREVIATURAS	68
9.2. LISTADO DE TABLAS Y FIGURAS	69
9.3. TABLAS	70

I. RESUMEN

Introducción: Los procesos epigenéticos controlan la expresión proteica de múltiples procesos moleculares y celulares en condiciones normales o patológicas. En cáncer, varios estudios postulan que las alteraciones epigenéticas particularmente ocasionadas por enzimas que metilan DNA o desacetilan histonas de manera descontrolada pueden modificar la expresión de proteínas claves del proceso de carcinogénesis. Por lo anterior, en los últimos años ha aumentado el interés de laboratorios académicos, centros de investigación y empresas farmacéuticas por el diseño y desarrollo de los denominados moduladores de enzimas epigenéticas o "epifármacos", principalmente evaluando parámetros farmacológicos y toxicológicos mediante estudios preclínicos, clínicos, incluso recientemente han sido aprobados por la FDA para el tratamiento del cáncer. Sin embargo, son necesarios estudios para identificar, clasificar y evaluar las posibles reacciones adversas a estos nuevos fármacos recientemente comercializados que, actuando sobre dianas moleculares específicas, postulan distintos efectos adversos y/o citotóxicos, en comparación con los oncológicos clásicos.

Objetivo: Estudiar las potenciales reacciones adversas asociadas al mecanismo de acción/estructura de los distintos epifármacos en el tratamiento del cáncer.

Metodología: Se realizó una revisión sistemática, de la literatura científica existente, sobre la clasificación (mecanismo de acción y estructura química) y seguridad (reacciones adversas) de los distintos fármacos con efecto epigenético para el tratamiento del cáncer, entre ellas, PubMed, Scielo y Elsevier. Posteriormente, realizamos una búsqueda complementaria para la identificación y caracterización de las reacciones adversas a epifármacos mediante su evaluación en bases de datos específicas, como "Drugs", "Micromedex" y "Vigiaccess".

Resultados: Los estudios preclínicos y clínicos citados anteriormente demuestran que diversos epifármacos se han utilizado en diferentes tipos de cáncer, destacando que solamente 6 epifármacos fueron recientemente aprobados para su producción y comercialización por instancias reguladoras a nivel internacional (FDA) y/o nacional (COFEPRIS): Azacitidina y Decitabina, Vorinostat, Romidepsina, Belinostat, Panobinostat, Chidamide. Los distintos epifármacos están indicados para el tratamiento de cáncer tipo hematológicos y no sólidos: Síndrome mielodisplástico, Linfoma cutáneo de células T, Linfoma de células T periféricas y Mieloma múltiple. Los distintos epifármacos se pueden clasificar por su mecanismo de acción y subclasificar por su estructura química: Los inhibidores de DNMTs se podrían agrupar en análogos de nucleósidos (Azacitidina, Decitabina), e inhibidores no covalentes. Mientras, los inhibidores de HDACs se agrupan en ácidos hidroxámicos (vorinostat), ácidos hidroxámicos modificados con derivados del ácido cinámico (panobinostat y belinostat), los derivados con grupo tiol o sulfuro (romidepsina). Las principales reacciones adversas que se presentan durante la evaluación de su seguridad en el tratamiento del cáncer son hematológicas y gastrointestinales: Azacitidina y decitabina principalmente anemia (15-53%), neutropenia (22-27%) y trombocitopenia (23-53%); Vorinostat, leucopenia (23%) y trombocitopenia (74%); Romidepsina, náuseas (56%) y vómito (28%); Belinostat, náuseas (42-80%) y Vómitos (20-25%); Panobinostat, neutropenia (21-55%) y trombocitopenia (38-55%).

Por otro lado, las reacciones adversas a los distintos epifármacos que se reportan en bases permiten complementar la información presenta en la literatura. Se presentan con más frecuencia en la población masculina, la población de 45 a 75 años y en la

población americana (interesantemente no se cuenta con reportes en población africana). Sin embargo, los epifármacos clasificados como inhibidores de la HDACs presentan más del 50% de sus reacciones adversas en la población americana, mientras los inhibidores de las DNMTs presentan una distribución más homogénea entre la población americana, asiática y europea. Las reacciones adversas por su clasificación órgano/sistema afectado (SOC) con el mayor porcentaje de reportes son hematológicas, gastrointestinales y cardiovasculares. Sin embargo, para los epifármacos denominados inhibidores de la DNMTs (Azacitidina y Decitabina) e algunos inhibidores de la HDACs (Vorinostat y Romidepsina) son hematológicas y gastrointestinales, mientras para otros inhibidores de la HDACs (Belinostat y Panobinostat) son cardiovasculares; ejemplos, edema periférico (20%) y anomalías de la onda T (40%), respectivamente. Las reacciones adversas que presentan el mayor porcentaje de reportes según su clasificación por la severidad (intensidad) de la manifestación clínica (grado 3 o 4) son hematológicas y cardiovasculares.

Conclusión: Las reacciones adversas que se reportan en la literatura científica y bases de datos por el uso de epifármacos durante el tratamiento del cáncer, presentan características similares por frecuencia según la clasificación órgano/sistema y severidad (intensidad) a nivel gastrointestinales, hematológicas y cardiovasculares, incluso son más frecuentes en la población del continente americano, población masculina, población de entre 45-74 años. Sin embargo, es posible identificar diferencias entre las reacciones adversas cuando agrupamos a los epifármacos para el tratamiento del cáncer por su mecanismo de acción/estructura.

ABSTRACT

Introduction: Epigenetic processes control protein expression of multiple molecular and cellular processes under normal or pathological conditions. In cancer, several studies postulate that epigenetic alterations particularly caused by enzymes that uncontrollably methylate DNA or deacetylate histones can modify the expression of key proteins in the carcinogenesis process. Therefore, in recent years, academic laboratories, research centers and pharmaceutical companies have become increasingly interested in the design and development of so-called epigenetic enzyme modulators or "epidrugs", mainly by evaluating pharmacological and toxicological parameters through preclinical and clinical studies; they have even recently been approved by the FDA for the treatment of cancer. However, studies are needed to identify, classify and evaluate possible adverse reactions to these new drugs recently marketed which, acting on specific molecular targets, postulate different adverse and/or cytotoxic effects compared to classical oncological drugs.

Objective: To study the potential adverse reactions associated with the mechanism of action/structure of the different epidrugs in the treatment of cancer.

Methodology: We conducted a systematic review of the existing scientific literature on the classification (mechanism of action and chemical structure) and safety (adverse reactions) of the different drugs with epigenetic effect for cancer treatment, including PubMed, Scielo and Elsevier. Subsequently, we performed a complementary search for the identification and characterization of adverse reactions to epidrugs through their evaluation in specific databases, such as "Drugs", "Micromedex" and "Vigiaccess".

Results: The preclinical and clinical studies cited above show that various epidrugs have been used in different types of cancer, highlighting that only 6 epidrugs were recently

approved for production and marketing by international (FDA) and/or national (COFEPRIS) regulatory bodies: Azacitidine and Decitabine, Vorinostat, Romidepsin, Belinostat, Panobinostat, Chidamide. The different epidrugs are indicated for the treatment of hematological and non-solid cancers: Myelodysplastic Syndrome, Cutaneous T-cell Lymphoma, Peripheral T-cell Lymphoma and Multiple Myeloma. The different epidrugs can be classified by their mechanism of action and subclassified by their chemical structure: DNMTs inhibitors could be grouped into nucleoside analogues (Azacitidine, Decitabine), and non-covalent inhibitors. Meanwhile, HDAC inhibitors are grouped into hydroxamic acids (vorinostat), hydroxamic acids modified with cinnamic acid derivatives (panobinostat and belinostat), derivatives with thiol or sulfur group (romidepsin). The main adverse reactions occurring during the evaluation of their safety in the treatment of cancer are hematological and gastrointestinal: Azacitidine and decitabine mainly anemia (15-53%), neutropenia (22-27%) and thrombocytopenia (23-53%); Vorinostat, leukopenia (23%) and thrombocytopenia (74%); Romidepsin, nausea (56%) and vomiting (28%); Belinostat, nausea (42-80%) and vomiting (20-25%); Panobinostat, neutropenia (21-55%) and thrombocytopenia (38-55%).

On the other hand, the adverse reactions to the different epidrugs reported in the databases complement the information presented in the literature. They occur more frequently in the male population, in the population aged 45 to 75 years and in the American population (interestingly, there are no reports in the African population). However, drugs classified as HDAC inhibitors present more than 50% of their adverse reactions in the American population, while DNMT inhibitors present a more homogeneous distribution among the American, Asian and European populations. The adverse reactions by their organ/system affected classification (SOC) with the highest percentage of reports are hematological, gastrointestinal and cardiovascular. However, for the ep-drugs called DNMTs inhibitors (Azacitidine and Decitabine) and some HDACs inhibitors (Vorinostat and Romidepsin) they are hematological and gastrointestinal, while for other HDACs inhibitors (Belinostat and Panobinostat) they are cardiovascular; examples, peripheral edema (20%) and T-wave abnormalities (40%), respectively. The adverse reactions with the highest percentage of reports according to their classification by severity (intensity) of clinical manifestation (grade 3 or 4) are hematologic and cardiovascular.

Conclusion: The adverse reactions reported in the scientific literature and databases for the use of epidrugs during cancer treatment present similar characteristics in terms of frequency according to the organ/system classification and severity (intensity) at the gastrointestinal, hematological and cardiovascular levels, and are even more frequent in the population of the American continent, male population, population aged 45-74 years. However, it is possible to identify differences among adverse reactions when we group the epidrugs for cancer treatment by their mechanism of action/structure.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. EPIGENÉTICA

El término “epigenética” se abordó inicialmente como “la rama de la biología que estudia las interacciones causales entre los genes y sus productos, que dan origen al fenotipo” por C.H. Waddington en la década de 1940 (Waddington, 1975). A partir de entonces, las implicaciones de la epigenética se han extendido a una amplia gama de procesos biológicos. Con el tiempo, la evidencia acumulada sugirió la definición más actual; “el estudio de cambios heredables en la función génica que se producen sin un cambio en la secuencia del ADN” (Bird, 2007; Peixoto *et al.*, 2020).

Los cambios hereditarios, ya sea que se produzcan o se mantengan durante múltiples procesos biológicos celulares con la misma información genética, requieren modificaciones epigenéticas afinadas, que comúnmente incluyen la metilación del DNA, las modificaciones postraduccionales de las histonas, así como las modificaciones de RNAs no codificantes. La correcta regulación de estos componentes asegura mecanismos celulares diversos (proliferación, diferenciación, quimiotaxis, entre otros), mientras, las alteraciones de estas marcas epigenéticas pueden dar lugar a una activación y/o inactivación de la expresión génica en fenómenos patológicos, como el cáncer (Egger *et al.*, 2004; Jones & Baylin, 2002; Li, 2021).

El campo de la epigenética es relativamente nuevo y muy dinámico, dado que es un área interdisciplinaria donde intervienen análisis de tipo estructural, molecular, celular, de biología del desarrollo, imagenología, genómica, proteómica, bioinformática y de matemáticas aplicadas. Entender la información que alberga el DNA de los organismos y su regulación, tanto genética como epigenética, requiere de grandes esfuerzos humanos y económicos. Por ello, en 2004 se formó el consorcio denominado Red Epigenómica de Excelencia (NoE, por sus siglas en inglés, Network of Excellence), cuyos objetivos en un futuro tendrán impacto en el conocimiento de los mecanismos epigenéticos básicos que subyacen la biología humana, y las enfermedades asociadas a ellos (Ho DH, *et al.*, 2009; Santaló & Berdasco, 2022; Pinel, *et al.*, 2019).

1.1.1. METILACIÓN DEL DNA

El mecanismo epigenético más estudiado es la metilación del DNA, que consiste en la incorporación de un grupo metilo (-CH₃) en el carbono 5 de la citosina, siempre y cuando se encuentre en el contexto del dinucleótido CpG (Citosina fosfo Guanina); mediada por enzimas denominadas DNA metil-transferasas (DNMTs, por

sus siglas en inglés) que utilizan la S-adenosilmetionina (SAM o AdoMet) como cofactor y donador del grupo metilo (Cedar & Bergman, 2012; Edwards *et al.*, 2017).

El mecanismo de metilación de CpG sucede a través de un ataque nucleofílico de la enzima hacia el carbono en posición 6 de la citocina (**Figura 1**). En su sitio catalítico, la enzima tiene una región de Prolina-Cisteína-Glutamina (PCQ), un grupo tiol de este residuo de cisteína es el que lleva a cabo el ataque nucleofílico al C6 de la citocina formando una enamina. El ataque a la posición 6 es favorecido por la protonación del anillo de citocina, específicamente por el N en posición 3, esta protonación es estabilizada por un residuo de glutamina. Esta pérdida de densidad electrónica en el anillo de pirimidina genera la activación de C5, el cual puede ser estabilizado por resonancia o por un residuo de arginina. El C5 que acepta al grupo metilo de la SAM por medio de un ataque electrofílico y forma un aducto covalente entre la enzima y el DNA liberando una S-adenosil homocisteína (SAH). Después de la adición del grupo metilo, un residuo básico del sitio catalítico de DNMT atrae un protón de la posición 5 permitiendo la liberación de la enzima por β -eliminación (Robertson, 2005; Meng *et al.*, 2015).

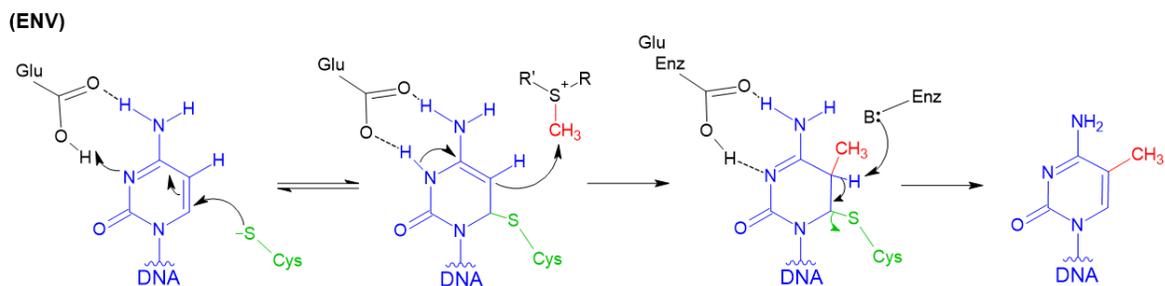


Figura 1. Mecanismo de metilación de DNMT sobre citosina (Modificada de Robertson, 2005).

Dentro del genoma humano se encuentran diversos sitios del DNA con dinucleótidos CpGs localizados en grandes segmentos (secuencias repetitivas, transposones) y segmentos cortos denominados "islas CpGs" (ricos en C-G; mayor al 60%), que se encuentra preferentemente en la región promotora de los genes. Estos sitios adquieren de manera dinámica procesos de metilación por las DNMTs, que participan de manera normal en la inactivación (transposones, secuencias repetitivas y cromosoma X) y silenciamiento (genes de expresión tejido específico y genes improntados) mediante la formación de una cromatina compacta o heterocromatina; resultando en una estabilidad genómica y en una inaccesibilidad de la maquinaria transcripcional a regiones promotoras, respectivamente (Jones P, 1999; Schübeler D, 2015; Nishiyama & Nakanishi, 2021).

1.1.1.1. ESTRUCTURA Y FUNCION DE LAS DNMT

En el ser humano, la familia de enzimas DNMT comprende cuatro miembros activos (DNMT1, DNMT3A, DNMT3B, DNMT3L) y una quinta isoforma (DNMT2 también llamada TDRMT1) que carece de sitio catalítico y tiene una función más bien reguladora. En conjunto estas enzimas tienen un importante papel en el

establecimiento y mantenimiento de patrones de metilación durante diferentes etapas como gametogénesis, embriogénesis y desarrollo de diversos tejidos (Jurkowska RZ *et al.*, 2011; Edwards *et al.*, 2017).

La estructura general de las DNMT comprende un dominio catalítico C-terminal y un dominio regulatorio N-terminal (**Figura 2**). El dominio C-terminal está constituido por diez aminoácidos que conforman el sitio de unión al cofactor SAM y al sustrato. Las unidades I y X son los sitios que participan en la unión al cofactor mientras que las unidades IV, VI y VIII son los sitios de unión específicos al sustrato. La unidad IV contiene un dipéptido Prolina-Cisteína donde se ubica el grupo tiol que participa en el ataque nucleofílico al C6 de la citocina. En el sitio VI se ubica el residuo de glutamina que promueve la protonación en la posición 3 de la citocina. Por su parte el sitio IX corresponde al llamado dominio de reconocimiento del blanco o TRD por sus siglas en inglés (Target Recognition Domain). Dentro del dominio regulatorio N-terminal se encuentran numerosos sitios de reconocimiento para proteínas que dirigen la ubicación de la DNMT (Cheng XD, *et al.*, 2008; Chen *et al.*, 2022).

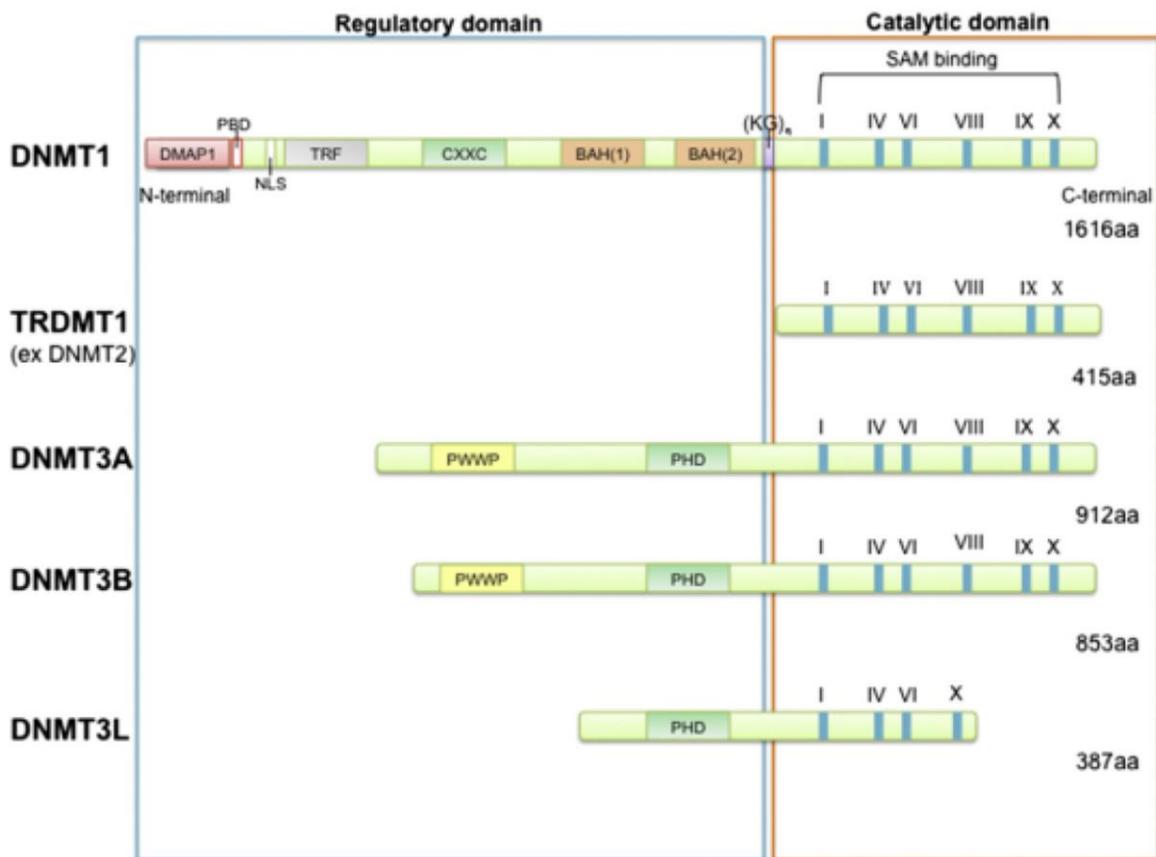


Figura 2. Estructura de las isoformas de DNMT. Se muestran cada uno de los dominios. (Modificado de Gros *et al.* 2012).

La isoforma DNMT1 está formada por 1616 aa, se le conoce como de mantenimiento ya que se encarga de conservar el patrón de metilación durante la replicación. Las isoformas 3^a y 3B son menos abundantes en células somáticas, su función es establecer el patrón de metilación durante la embriogénesis por lo que

se denominan de novo. Estas isoformas contienen en su estructura una secuencia Prolina-Triptofano-Triptofano-Prolina (PWWP) que facilita la unión directa al DNA (Zhang *et al.*, 2015; Hegde & Joshi, 2021).

Si bien la isoforma DNMT1 se denomina de mantenimiento mientras que las isoformas 3^a y 3B son las denominadas de novo, existe evidencia de que tanto la isoforma 1 puede actuar también durante la metilación de novo como de que las isoformas 3A y 3B cooperan en el mantenimiento de la metilación por lo que algunos autores están reconsiderando esta clasificación estricta en los papeles de ambas isoformas. DNMT3L carece de sitio catalítico por lo que carece de actividad por sí misma, no obstante, se ha encontrado que actúa como cofactor de la isoforma 3^a favoreciendo la interacción con el grupo metilo donado por la SAM. La isoforma DNMT2 también llamada TRDMT1 es la más pequeña, carece del dominio N-terminal regulatorio. Se ha comprobado que la ausencia de esta enzima no conlleva cambios fenotípicos por lo que se cree que no tiene un papel fundamental durante la embriogénesis si no durante el desarrollo del organismo reconociendo daños al DNA (Jia D, *et al*, 2007; Jeltsch & Gowher, 2019).

1.1.2. MODIFICACIONES DE HISTONAS

Nuestro genoma se envuelve alrededor de un núcleo de histonas (denominado nucleosoma) que es la columna vertebral de la cromatina. Las regiones amino terminales de las histonas sobresalen de la estructura globular del nucleosoma y son blanco de modificaciones post-traduccionales. Estas regiones de las histonas son ricas en residuos de lisina, blanco de modificaciones covalentes mediadas que regulan tanto positiva como negativamente la compactación de la estructura de la cromatina, ya que, permiten llevar a cabo el reacondicionamiento estructural a heterocromatina y/o eucromatina (Ray-Gallet D and Almouzni G, 2010; Stillman, 2018).

Es importante recordar que, en la cromatina, el DNA se organiza en una estructura compacta denominada nucleosoma, que está constituido por un octámero de histonas, al cual el DNA se enrolla con 2 vueltas, esta estructura se repite de manera continua a lo largo de la cadena del DNA, formando así la estructura denominada "perlas en una cuerda", que facilitan el control de la accesibilidad de la secuencia de DNA. Cada octámero de histona está compuesto por un tetrámero de dos copias de histona 2^a (H2A) y dos copias de histona 2B (H2B), flanqueadas por dímeros de histona 3 (H3) e histona 4 (H4). Estas proteínas histonas contienen un dominio globular C-terminal y una cola N-terminal extendida, que están sujetas a varias modificaciones postraduccionales (siglas en inglés, PTM), que incluyen metilación, acetilación, ubiquitinación, fosforilación, SUMOyilación, ribosilación de ADP, citrulinación y biotinilación en residuos específicos de aminoácidos (Berger S, 2007; Andrés *et al.*, 2020).

1.1.2.1. ACETILACIÓN Y DESACETILACIÓN DE HISTONAS

La acetilación es una de las principales modificaciones post-traduccionales, que está relacionada con la regulación de la transcripción genética. Esta relación se corroboró al observar que los complejos activadores de la transcripción poseen funciones de acetiltransferasas de histonas -HAT- (Kuo M-H, *et al*, 1998). Por otro lado, los complejos co-represores poseen actividad de desacetilasas de histonas -HDAC- y confieren represión transcripcional (Wong J, *et al* 1998). El estado dinámico de acetilación de histonas se mantiene por la función de las enzimas HAT y HDAC. Las enzimas HAT catalizan la transferencia de un grupo acetilo a los residuos de lisina de las distintas histonas, mientras que las HDAC lo eliminan (Bolden *et al.*, 2006; Xiong *et al.*, 2022).

De esta manera, el proceso de acetilación de histonas es dinámico y los residuos de lisinas modificados hacia el extremo amino-terminal, son hiperacetilados con vidas medias de pocos minutos en zonas de cromatina transcripcionalmente activa. Para la histona H4, los residuos 5, 8, 12 y 16 son los sitios de lisinas que pueden acetilarse. La histona H3 tiene 4 residuos potenciales de modificación: éstos son el 14, 18, 23 y 27 (**Figura 3**). Para la H2A los sitios de acetilación son los residuos 5 y, finalmente, para la H2B los sitios de acetilación son los residuos 5, 12, 15 y 20 (Davie *et al.*, 1999; Bajbouj *et al.*, 2021).

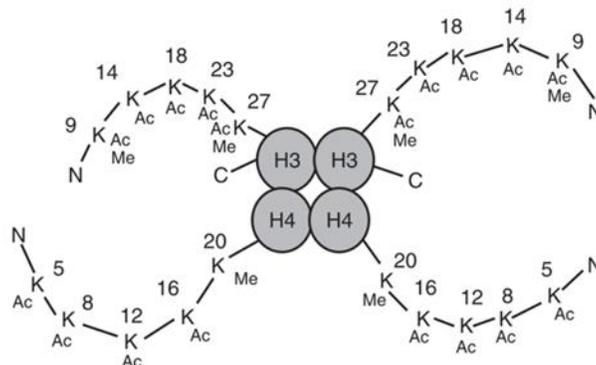


Figura 3. Residuos de aminoácidos de las histonas H2A, H2B, H3 y H4 que son sujetos a modificaciones covalentes: acetilación y metilación. Los números indican los residuos a modificar. K, lisina. Ac, acetilación. Me, metilación. Ub, ubiquitinación. Los círculos en la figura indican la parte hidrofóbica de las histonas (Modificada de Davie JR, *et al*, 1999).

De los 28 residuos de lisina potenciales de sufrir acetilación en las distintas histonas, los 13 mencionados anteriormente, facilitan la unión de los factores de transcripción a las secuencias de DNA en las zonas promotoras de los genes, fomentando una estructura abierta de la cromatina (Lefebvre D, *et al.*, 1998). Además, la función de las enzimas desacetilasas de histonas impacta en diversos procesos moleculares, por ejemplo, a nivel transcripcional (inicio de la transcripción, "splicing", transporte e integridad del RNAm); a nivel traduccional (actividad, localización, estabilidad e interacciones proteicas) (Spange *et al.*, 2009; Andrés *et al.*, 2020).

1.1.3. OTROS ELEMENTOS DE REGULACIÓN EPIGENETICA

Cabe destacar, que los distintos elementos o componentes de regulación epigenética interactúan entre sí. Por ejemplo, las regiones silenciadas y/o inactivadas por la metilación de CpG's en el DNA, están hipoacetiladas e hipermetiladas en residuos específicos de lisina, por ejemplo, lisina 9 y/o 27 en la histona H3. Además, ambos mecanismos epigenéticos sirven como marcas que son reconocidas por complejos proteicos que tienen una función co-represora; la familia de proteínas con capacidad de unirse al DNA metilado conocidas como MBD's o MeCP's (del inglés: "Methyl-Binding Proteins" o "Methyl-CpG-binding Proteins", respectivamente). Por otra parte, regiones promotoras de genes activamente transcritos muestran CpG's del DNA libres de metilación, que se asocian con la hiperacetilación en residuos de lisina de las histonas H3 y H4, y metilación de la lisina 4 de la histona H3 (H3K4) (Masliah P, *et al*, 2015); dichas modificaciones son reconocidas por proteínas del grupo Polycomb (PcG) y proteínas del grupo SWI/NSF-ATPasas que inician actividades de remodelaje de la cromatina induciendo a la formación de una heterocromatina (Oshikawa *et al.*, 2022).

Por último, un mecanismo de regulación epigenético encontrado hace unos años atrás es mediado por moléculas de RNA's pequeños no codificantes, denominados microRNA's (por sus siglas en inglés, miRNAs). Estos miRNAs modulan la expresión genética a través del complejo RISC (del inglés. RNA induced silencing complex) bloqueando la expresión de genes específicos. En el complejo RISC la secuencia del microRNA interactúa con la región no traducible 3' del RNA mensajero (RNAm) correspondiente a un gen específico, por lo que, este mecanismo de regulación es desarrollado pos-transcripcionalmente. Es decir, se modula la expresión mediante el bloqueo del inicio de la traducción (síntesis de proteínas), los RNAm se dirigen a un lugar de almacenamiento citoplasmático, y tras ciertos estímulos posteriores se degrada o bien se regresa al citoplasma para traducirse (Avraham *et al.*, 2012; Hill & Tran, 2021).

Los RNA no codificantes (ncRNA) ocupan más del 70% del genoma humano y tienen efectos reguladores (Djebali *et al.*, 2012). Se clasifican principalmente en ncRNA pequeños (sncRNA, <200 nucleótidos) y ncRNA largos (lncRNA, > 200 nucleótidos) según el tamaño. El sncRNA más caracterizado es el miRNA, un RNA monocatenario altamente conservado con ~ 20 nucleótidos. Fueron considerados como "transcripciones basura" tras su descubrimiento; sin embargo, son mediadores críticos en la robustez biológica al amortiguar las pequeñas perturbaciones, asegurando así la homeostasis de los organismos. Casi el 60% de los genes que codifican proteínas están sujetos a la regulación de miRNA en humanos (Friedman *et al.*, 2009; Ali Syeda *et al.*, 2020).

1.2. CÁNCER

La Organización Mundial de Salud (OMS) reportó que el cáncer se ha convertido en un problema de salud pública en todo el mundo, no solo por sus graves manifestaciones clínicas y su alta letalidad, sino también por la gran variedad de factores de riesgo individuales y ambientales con los que se asocia. La OMS recalca que el cáncer no era considerado como una enfermedad común a mediados del siglo pasado. Hoy en día, sin embargo, a pesar de conocer un poco más sobre la forma de prevenir y tratar el cáncer, cada año aumenta el número de personas que lo padecen. Se calcula que el 12.5% del total de causas de muerte a nivel mundial se atribuye al cáncer, porcentaje que supera al total de muertes debidas al SIDA, la tuberculosis y la malaria consideradas conjuntamente. Asimismo, el Instituto Nacional de Cancerología (INCan-SSA) reportó que, en México, el cáncer ha aumentado su nivel de prioridad, al pasar de ser la sexta causa de mortalidad hace cuarenta años, a la segunda causa (sólo después de enfermedades cardiovasculares) (Ferlay *et al.*, 2020).

El cáncer es un conjunto de patologías complejas, en donde, a través de un proceso de transformación se modifica una célula normal en una neoplásica. Cabe señalar que entre las únicas características generales en común entre los diferentes tipos de cáncer son: la formación de una masa tumoral (para los tumores sólidos), la desregulación de los procesos celulares y el hecho de ser, generalmente, un desorden que lleve a una muerte sistémica. Esto se debe a que cada tipo de cáncer tiene su particular agente etiológico, desarrollo y progresión, por lo que el cáncer es una enfermedad compleja y a pesar de que es una de las más estudiadas, también es una de las menos comprendidas (Siegel *et al.*, 2013; Yin *et al.*, 2021).

Por esta razón existe un particular interés en el estudio de las causas y factores que provocan estas patologías, sobre todo a nivel molecular.

1.2.1. ¿ORIGEN DEL CÁNCER?

El origen de cada tipo de cáncer está relacionado con un agente etiológico, en la mayoría de los casos, sin embargo, el proceso de carcinogénesis en los distintos tipos de cáncer consta de múltiples fases que conllevan la alteración de procesos celulares/moleculares, tales como el crecimiento celular, la quimiotaxis, la diferenciación, la supervivencia y la muerte, controlados por la acción concertada de un conjunto de genes. En ciertas condiciones, las alteraciones genéticas y/o epigenéticas de este conjunto de genes, denominados oncogenes y genes supresores de tumores, resulta en dicho proceso patológico (Vogelstein *et al.*, 2013; Instituto Nacional del Cáncer, 2021).

A) Alteraciones genéticas:

Las alteraciones genéticas en cáncer históricamente han sido las más estudiadas, desde hace décadas fue establecida la asociación entre el desarrollo y/o presencia de alteraciones genéticas y el cáncer (Fisher J, 1958; Javadrashid *et al.*, 2021).

Una célula cancerosa a menudo puede albergar decenas, cientos o miles de las alteraciones genéticas, por lo que, su clasificación resulta de vital importancia. Lengauer C y colaboradores (1998) y Abdullah y colaboradores (2019) postulan una de las clasificaciones más aceptadas actualmente, basándose en alteraciones del material genético a nivel molecular, clasificándolas en cuatro categorías. Cabe resaltar, que cualquiera que sea el tipo de alteración, existe siempre un cambio en la secuencia del DNA de algún gen (como unidad funcional); dando como resultado un producto defectuoso de la transcripción y/o la traducción:

- **ALTERACIÓN EN EL NÚMERO DE CROMOSOMAS:**
La pérdida del cromosoma 10, particularmente la región donde se localiza el gen supresor tumoral PTEN, se relaciona con el desarrollo del glioblastoma (Wang S *et al.*, 1997; Miao *et al.*, 2019). Además, ganancia del cromosoma 7 resultando en una duplicación del oncogén MET, se asocia con carcinoma renal (Zhuang Z *et al.*, 1998; Joshi *et al.*, 2022).
- **TRANSLOCACIÓN DE CROMOSOMAS:**
Posterior a una deleción del cromosoma 9 (en la región del locus del gen C-abl), éste se une al cromosoma 22 en el locus del gen BCR (dando origen al cromosoma Filadelfia), generando la translocación que es la causa del desarrollo de la leucemia mieloide (Nowell P *et al.*, 1997; Vodicka *et al.*, 2018).
- **AMPLIFICACIÓN GÉNICA:**
Un aumento en el número de copias del gen N-myc en la misma región cromosómica (amplificación genética), ha sido asociado en el 30% de los casos de neuroblastomas (Seeger R *et al.*, 1985; Mantere *et al.*, 2021).
- **CAMBIO EN LA SECUENCIA DEL DNA:**
La mutación en el gen K-ras provoca un cambio de lectura (G12V), la cual se encuentra en el 80% de los casos de cáncer pancreático, siendo ésta la alteración más común en este tipo de cáncer, pero también presente en otros tipos de tumores (Almoguera C *et al.*, 1988; Plante *et al.*, 2019).

Por otra parte, un mejor entendimiento de la susceptibilidad y/o predisposición para adquirir dichas alteraciones, continúa siendo trabajo de distintos grupos de investigación a nivel mundial y será fundamental para conocer el verdadero origen del cáncer (Staby *et al.*, 2017).

Hasta el momento, sabemos que el principal factor para desarrollar algún tipo de alteración genética (mutación) es la exposición al medio ambiente/estilo de vida, resultando en un cáncer somático (espontaneo); alrededor del 90 – 95% de los

distintos tipos de cáncer se atribuyen a genotóxicos endógenos (tabaco, cáncer de pulmón; rayos UV, cáncer de piel; etc.), infecciones (HPV's, cáncer de cérvix; HBV y HCV, cáncer hepático; etc.), y otros (hormonas; estrógenos y cáncer de mama; etc.) (Stratton M *et al*, 2009; Coonen *et al.*, 2020). Mientras, 5 – 10% de las alteraciones genéticas se presentan de forma hereditaria (mutación germinal) con alto riesgo de desarrollo de cáncer familiar por parte de los parientes o descendencia; ejemplo, cambio en la secuencia del gen BRCA1/BRCA2 (75%; cáncer de mama/ ovario) y MSH2 (60%; cáncer de colon no-polyposis; Lynch) (Fletcher O *et al*, 2010; Minina *et al.*, 2018).

Cabe destacar, que, desde hace 40 años, las observaciones hechas por Ashley D. (1969), Hethcote H y Knudson A. G (1978) y Hada y colaboradores (2018) postularon que los cánceres heredables autonómicos dominantes (FAP y Retinoblastoma, respectivamente) desarrollan mutaciones somáticas por la presencia de mutaciones germinales. La validación de la hipótesis del "doble-golpe" de Knudson ha sido uno de los principales logros de la investigación en cáncer, y ha establecido una interacción entre mutaciones somáticas/germinales causadas por múltiples factores (exposición al medio ambiente/estilo de vida y herencia) en los distintos tipos de cáncer (Toropov *et al.*, 2018).

B) Alteraciones epigenéticas:

Las alteraciones epigenéticas asociadas al desarrollo del cáncer son las más estudiadas en los últimos años. Las células neoplásicas se han caracterizado por presentar un estado de metilación de CpGs del DNA aberrante, particularmente una hipermetilación en los promotores de genes supresores de tumores (GST). Los estudios de la hipermetilación aberrante en "islas CpG's" ubicadas en promotores han permitido una asociación clara con el silenciamiento transcripcional y/o pérdida de función de genes supresores de tumores, y contribuido a obtener una larga lista de genes blancos con posible utilidad en el diagnóstico y pronóstico de los distintos tipos de cáncer (Esteller M. 2007; Hong, 2018).

Además, es cada vez más fuertemente postulada la existencia de un "fenotipo metilador de islas CpG's en cáncer" (por sus siglas en inglés, "CpG's island methylator in cancer") que es definido como; grupo de genes que tienen este tipo de alteración epigenética en un cáncer particular. En el caso de cáncer de colon esporádico el "set" de genes propuestos son MINT1, MINT2, MINT31, CDKN2A y MLH1 (Issa J, 2004). Sumado a lo anterior, Irizarry R y colaboradores (2009) y Grady (2021) demuestran que en cáncer de colon una metilación anormal mayor del DNA dentro de regiones no promotoras (definidas como proximales), se encuentran localizadas hasta a 2 Kb del sitio de inicio de la transcripción y con una densidad relativamente baja de CpG's (Takeshima & Ushijima, 2019).

Por otra parte, las células cancerosas también se caracterizan por presentar una pérdida global de metilación. La hipometilación del DNA resulta en la expresión de genes normalmente silenciados en células no cancerosas, por ejemplo, genes improntados, como IGF2 asociado con un incremento del riesgo a

desarrollar distintos tipos de cáncer (Lim D and Maher E, 2010; Alves-Fernandes & Galvonas-Jasiulionis, 2019). Sin embargo, la principal consecuencia de la pérdida de metilación es probablemente la movilización de transposones y secuencias repetitivas que tienen la capacidad de crear una inestabilidad genómica. Con este tipo de alteración se puede facilitar una anormal recombinación genética que conduce a roturas cromosómicas, translocaciones y/o pérdidas alélicas (Hoffmann M et al, 2005; Barchitta M, et al, 2014; Yamashita *et al.*, 2018).

En la mayoría de los casos en cáncer, se establece la asociación entre promotores con CpG's hipermetilados y modificaciones en las histonas (hipoacetilación de residuos de lisina en histonas H3 y H4 y la hipermetilación de residuos de lisina 9 y 27 en histonas H3 – H3K9 y H3K27--) que ocasionan el silenciamiento de genes supresores de tumor por la formación de heterocromatina (Chrun E, *et al*, 2017). Cabe señalar, que encontrar el amplio perfil y la localización de estas anormales modificaciones dentro del genoma en los distintos tipos de cáncer, es una tarea que realizan distintos grupos de investigación. Fraga y colaboradores (2005) muestran el perfil de acetilaciones en la histona H4 a lo largo del genoma completo de células de tejido normal, células de biopsias y líneas celulares de cáncer, por lo que, la hipoacetilación de histonas global es la anormal modificación de histonas en cáncer mejor entendida y la más aceptada (Bayo *et al.*, 2019).

La maquinaria epigenética actúa en conjunto para asegurar la conformación de una cromatina correcta y los niveles de accesibilidad, asegurando una estabilidad genómica y niveles normales de expresión génica, respectivamente. Sin embargo, alteraciones intrínsecamente relacionadas de la maquinaria epigenética pueden darse en el origen y desarrollo del cáncer (Biswass S, *et al*, 2017). En la **figura 4**, podemos observar las alteraciones epigenéticas en cáncer. En conjunción con la acumulación de alteraciones genéticas, existen alteraciones en los diferentes componentes de la maquinaria epigenética; modificación en los perfiles de metilación del DNA (CpG's), modificaciones de las histonas y miRNAs. En las células normales, la interacción entre los componentes epigenéticos y la estructura de la cromatina resulta en una regulada expresión génica y estabilidad genómica. Sin embargo, en las células cancerosas promotores de genes supresores de tumor presentan una hipermetilación de CpG's con un patrón global alterado en las modificaciones de las histonas que resulta en el silenciamiento transcripcional. Por otra parte, la hipometilación global conduce a una inestabilidad y fragilidad cromosómica. Los cambios epigenéticos, como la metilación del DNA y las histonas modificaciones son responsables de una expresión anormal de miRNA (Lu Y, *et al.*, 2020).

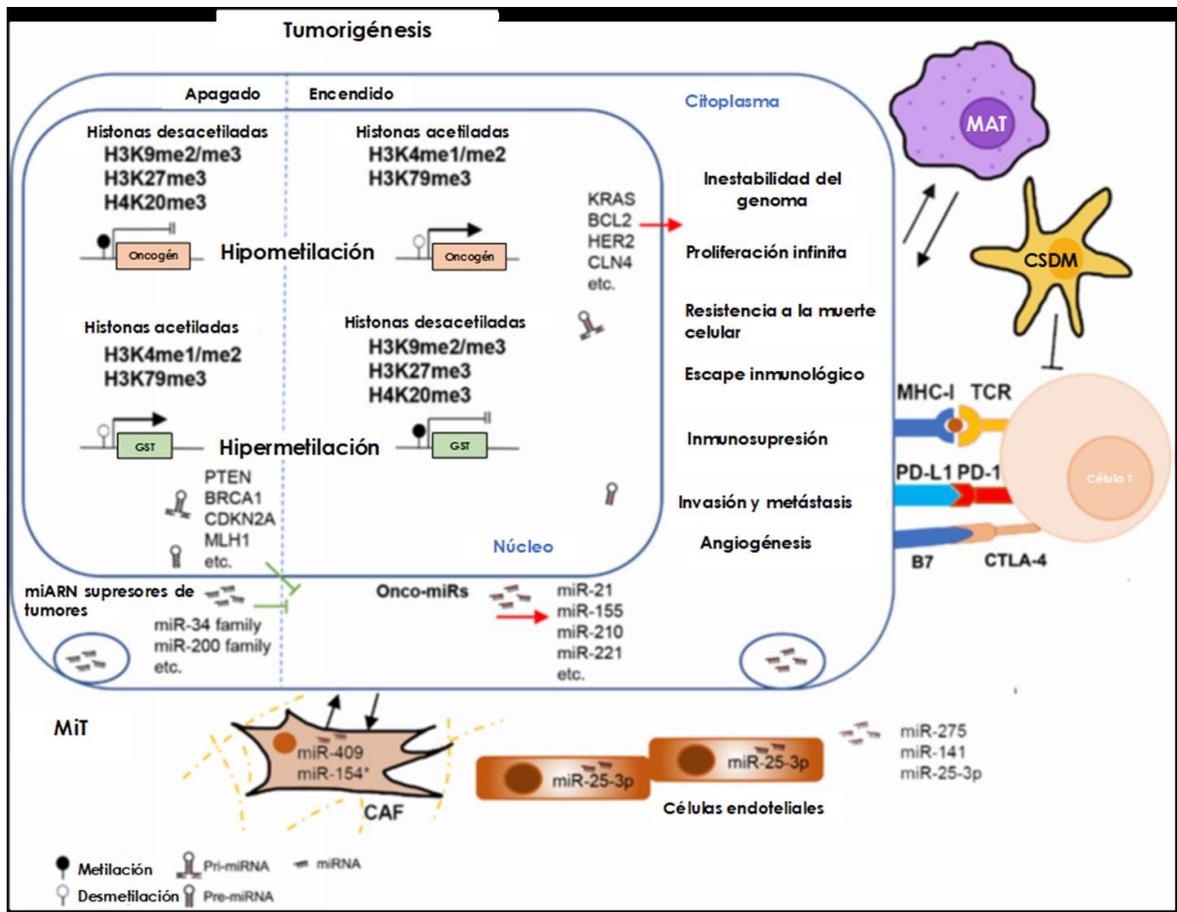


Figura 4. Alteraciones epigenéticas en cáncer (Modificada de Lu Y, et al., 2020).

Curiosamente, componentes de la maquinaria epigenética, como las enzimas DNMTs, enzimas desacetiltransferasas (HDACs) y genes del complejo remodelador Poycomb, pueden ser objeto de regulación por microRNAs y viceversa. Saito y colaboradores (2006) demostraron que el microR-127 es suprimido por hipermetilación de CpGs asociada a una disminución en la acetilación de la histona 3 (Ac-H3) y en la metilación de la lisina 4 de la histona 3 (methyl-K4H3). Mientras que diversos estudios de análisis del genoma completo (GWS) en diferentes tipos de cáncer, han demostrado la influencia de la metilación de CpGs del DNA y las modificaciones post-traduccionales de histonas en la regulación global de microRNAs (Kozaki K, et al, 2008; Pavicic W et al, 2011 Liz J, et al, 2016).

1.2.2. EPIDEMIOLOGÍA EN CÁNCER

El cáncer es una de las causas principales de muerte en el mundo. En 2018, se dieron a conocer 18.1 millones de casos nuevos y se reportaron 9.5 millones de muertes por cáncer en el mundo. El informe recoge los datos de 185 países y 36 tipos de cáncer, apunta a que una de cada cinco personas en todo el mundo

desarrolla cáncer a lo largo de su vida, y que uno de cada ocho hombres y una de cada once mujeres fallecen a causa de la enfermedad (Globocan, 2020).

Cabe destacar que, a nivel mundial, el cáncer de mama en mujeres sigue siendo el tumor más común en todo el mundo (11.7% del total de casos nuevos), seguido del cáncer de pulmón (11.4%), el colorrectal (10.0%), el de próstata (7.3%) y el de estómago (5.6%). Pero el más mortal no es el cáncer de mama, tumor en el que en los últimos años se ha avanzado mucho en cuanto a su prevención, diagnóstico y tratamiento, sino que ese lugar ahora lo tiene el cáncer de pulmón, responsable del 18% muertes por cáncer. Los otros cánceres más mortales son el cáncer colorrectal (9.4%), el de hígado (8.3%), el de estómago (7.7%) y el cáncer de mama en mujeres (6.9%) (Wild CP et al, 2020).

En México, entre enero y agosto de 2020 se registraron 683 823 defunciones, de las cuales 9% se deben a tumores malignos (60 421). Un año antes, en 2019, la distribución porcentual por sexo indica que hay más fallecimientos en mujeres (51%) que en los hombres (49%) por esta causa. Las tasas de defunciones por tumores malignos indican que, en los primeros grupos de edad (antes de los 30 años), no se superan las 12 defunciones por cada cien mil habitantes en cada grupo de edad y en los hombres las tasas son más altas que en las mujeres, aspecto que se revierte a partir de los 30 años y hasta los 59 años. Además, la tasa de defunción por sexo se vuelve a invertir conforme avanza la edad (>60 años) y es de 1 140.10 defunciones por cada cien mil hombres de >80 años; siendo el doble que en el caso de las mujeres (674.43 defunciones por cada 100 mil mujeres) ("ESTADÍSTICAS A PROPÓSITO DEL DÍA MUNDIAL CONTRA EL CÁNCER", 2021).

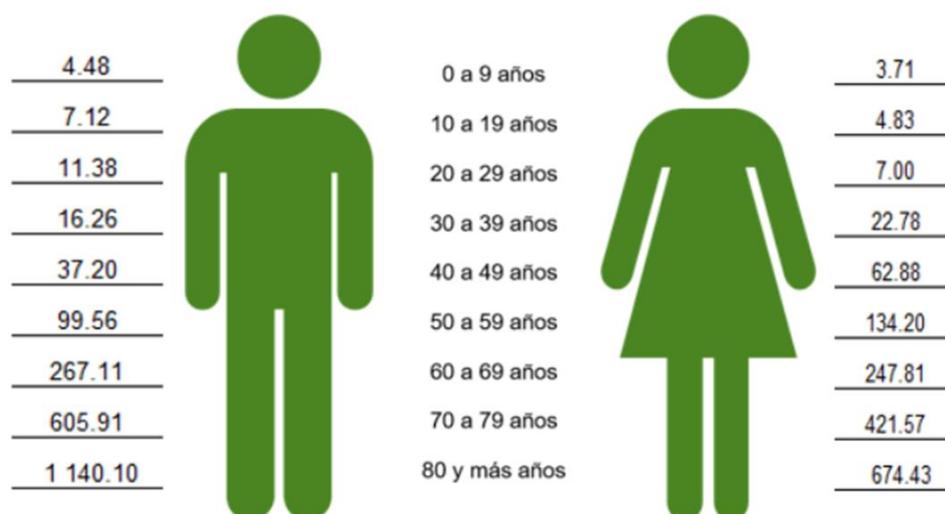


Figura 5. Tasa de defunción de tumores malignos por grupo decenal de edad y sexo 2019. Defunciones por cada 100 mil habitantes para cada grupo de edad y sexo (INEGI, 2021).

1.2.3. TRATAMIENTOS EN CANCER

El tratamiento de los tumores malignos se basa en el empleo aislado o en combinación de cirugía, radioterapia y quimioterapia, y en algunos tumores concretos, de tratamientos hormonales e inmunológicos. En general, el primer tratamiento que se lleva a cabo en un paciente con cáncer es el que tiene un mayor impacto sobre la historia natural de la enfermedad y por tanto sobre su supervivencia y calidad de vida. De todos modos, teniendo en cuenta los efectos secundarios que pueden derivarse de estos tratamientos, cualquier decisión terapéutica que se tome en el transcurso de la enfermedad de estos pacientes puede repercutir significativamente en su calidad de vida (National Cancer Institute, 2022).

1.2.3.1. TRATAMIENTOS CLÁSICOS

A) CIRUGIA:

La cirugía constituye el tratamiento más antiguo del cáncer. Su principal utilización es como método curativo en tumores sólidos confinados a la zona anatómica de origen (tumor localizado). La cirugía puede tener funciones diagnósticas (ejemplo: obtención de muestras tisulares para el análisis histológico), preventivas por extirpación de lesiones premalignas (ejemplo: colectomía en la poliposis familiar) y terapéuticas. El papel terapéutico de la cirugía se puede separar en seis áreas (pudiendo en cada una de ellas ser necesaria la interacción con otras modalidades de tratamiento) (Rosenberg SA, *et al*, 2000; Wang *et al.*, 2018).

- Tratamiento quirúrgico definitivo para el cáncer primario, selección de una terapia local apropiada e integración de la cirugía con otras modalidades de tratamiento adyuvante.
- Cirugía de reducción de masa en enfermedad residual (ejemplos: linfoma de Burkitt, cáncer de ovario).
- Resección quirúrgica de la enfermedad metastásica con intención curativa (ejemplos: metástasis pulmonares en pacientes con sarcoma, hepáticas en el cáncer colorrectal, cerebrales en el melanoma maligno).
- Cirugía para el tratamiento de urgencias oncológicas (ejemplo: descompresión del cáncer que invade el sistema nervioso central).
- Cirugía paliativa, para aliviar los síntomas (ejemplo: desobstrucción intestinal). – Cirugía reconstructiva y rehabilitadora (ejemplos: reconstrucción mamaria, colostomía, urostomía).

B) RADIOTERAPIA:

La radioterapia se fundamenta en el efecto biológico producido por las radiaciones ionizantes. Dependiendo de la localización de la fuente radioactiva respecto al paciente, la técnica radioterápica puede ser radioterapia externa o teleterapia (la fuente radioactiva, bien sea mediante unidades de telecobaltoterapia o mediante aceleradores lineales, está alejada del paciente), braquiterapia (el isótopo radioactivo se ubica en contacto directo con el tejido a tratar –braquiterapia intersticial–, o dentro de una cavidad orgánica –braquiterapia endocavitaria–) y metabólica (el isótopo radioactivo se administra por vía intravenosa u oral, y tras distribuirse por el organismo es captado preferentemente por órganos con tropismo por el mismo). La radioterapia se utiliza como tratamiento exclusivo en aproximadamente el 30% de los cánceres, siendo mayoritariamente aplicada en asociación a otras terapias en alguna de las fases de la enfermedad (Alberro JA, *et al* 1997; Liu *et al.*, 2020).

Según su finalidad la radioterapia puede ser curativa, complementaria o paliativa. La radiocurabilidad depende del tamaño y localización del tumor, del tipo de tumor y de la radiosensibilidad del mismo. Al igual que la cirugía, la radioterapia curativa se limita generalmente a tumores localizados sin diseminación. La radioterapia complementaria se administra asociada a cirugía y/o quimioterapia. La radioterapia paliativa no pretende curar sino mejorar puntualmente alguna situación en la que está comprometida la calidad de vida del paciente (ejemplo: alivio del dolor causado por metástasis óseas, tratamiento de la compresión medular o del síndrome de vena cava superior) (Wang *et al.*, 2019).

C) QUIMIOTERAPIA:

La quimioterapia tiene un papel limitado en el tratamiento primario del cáncer localizado, siendo la base del tratamiento de los tumores diseminados, en los cuales la cirugía y la radioterapia tienen escaso valor. El tratamiento del cáncer diseminado incluye varias situaciones clínicas (Katzung *et al.*, 2021):

- Cánceres que, por su naturaleza, se consideran de amplia diseminación en el momento del diagnóstico. Aquí se incluyen la mayoría de neoplasias hematológicas, como leucemias, y algunos linfomas. En estos casos la quimioterapia se utiliza como tratamiento primario y con intención curativa o de prolongar la supervivencia.
- Cánceres con diseminación metastásica clínicamente evidente. La quimioterapia es sólo muy raramente curativa en el tratamiento de tumores sólidos metastásicos. Se administra con el objetivo de prolongar la vida o de paliar síntomas.
- Cánceres que, si bien parecen localizados, pueden haber desarrollado micrometástasis clínicamente indetectables. En ellos la terapia sistémica se da en un intento de erradicar estas micrometástasis e incrementar el porcentaje de curación tras la cirugía o la radioterapia.

- Finalmente, si bien la ventaja principal de la quimioterapia respecto a la cirugía y la radioterapia es su capacidad de llegar a la mayoría de células corporales, en algunas ocasiones se administra en regiones corporales concretas para tratar la enfermedad localizada o en los denominados santuarios (áreas corporales como el sistema nervioso central o los testículos, en donde la mayoría de antineoplásicos no penetran bien, pudiendo en ellas hallarse protegidas las células tumorales de los efectos de los quimioterápicos sistémicos).

Finalmente, existen tres formas de empleo de la quimioterapia (DeVita VT *et al.*, 2000; Amjad *et al.*, 2023):

- Quimioterapia de inducción: es la utilizada como tratamiento primario a pacientes que presentan enfermedad avanzada y para los cuales no hay tratamiento alternativo.
- Quimioterapia adyuvante: administración de un tratamiento sistémico (con agentes antineoplásicos, hormonales o biológicos) después de que el tumor primario ha sido tratado mediante un método local, bien cirugía o radioterapia. También puede administrarse cuando el tumor primario se ha eliminado mediante antineoplásicos, como ocurre en el tratamiento de las leucemias agudas: en esta patología una vez se ha eliminado la evidencia clínica de la enfermedad con un tratamiento antineoplásico agresivo (inducción), la terapia postremisión incluye las terapias de consolidación y mantenimiento.
- Quimioterapia neoadyuvante o primaria: indica el uso de quimioterapia como tratamiento inicial de pacientes que presentan un tumor localizado para el cual existe la alternativa de un tratamiento local, pero que no es totalmente efectivo.

1.2.3.2. TRATAMIENTOS MODERNOS:

A) **HORMONOTERAPIA:**

La introducción de la hormonoterapia en el tratamiento del cáncer se basa en la observación clínica de que determinados tumores presentan un crecimiento hormonodependiente y de que su desarrollo puede ser frenado mediante manipulaciones hormonales (Hwu P, *et al.*, 2000; Deli *et al.*, 2019).

El creciente interés en la misma se basa en que:

- Constituye una modalidad de tratamiento sistémico con menor toxicidad que la quimioterapia.

- Es posible determinar receptores hormonales en tejido tumoral, y por tanto seleccionar los pacientes candidatos a esta modalidad de tratamiento.
- En los últimos años se han desarrollado nuevos compuestos hormonales más activos y con un perfil de toxicidad más favorable que los anteriores.
- Los pacientes que responden a un tipo de tratamiento hormonal probablemente responderán a sucesivas maniobras hormonales secuenciales. Este hecho ha sido comprobado en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama.

Las principales limitaciones de la hormonoterapia son:

- Constituye una modalidad de tratamiento paliativa. Incluso los tumores sensibles poseen células refractarias por lo que no es posible alcanzar la curación completa.
- La respuesta al tratamiento suele ser tardía y frecuentemente va precedida por una fase de exacerbación.

Ambos aspectos deben ser considerados a la hora de valorar la respuesta, y constituyen un serio inconveniente en aquellos pacientes en los que la situación clínica demanda una acción rápida.

En función del mecanismo de acción se pueden diferenciar las siguientes modalidades:

- Hormonoterapia supresiva o ablativa. Consiste en la extirpación quirúrgica de los órganos productores de hormonas o la anulación de su función con radioterapia. En la actualidad solamente la castración tiene alguna utilidad en el tratamiento del cáncer de mama en mujeres premenopáusicas y en el cáncer de próstata.
- Hormonoterapia inhibitoria. Consiste en la administración de fármacos que bloquean la producción hormonal. Constituyen una modalidad de castración química alternativa a la ablativa.
- Hormonoterapia competitiva. Consiste en la administración de fármacos que compiten con la hormona natural en la unión a los receptores celulares.
- Hormonoterapia aditiva. La administración de estrógenos ha dejado de utilizarse debido a que se dispone de fármacos pertenecientes a los grupos anteriores, que son, al menos tan activos como los estrógenos, pero mucho menos tóxicos. Dentro de este grupo sólo mantienen su interés los corticoides, que juegan un papel en el tratamiento de los linfomas en asociación con la quimioterapia, y especialmente los progestágenos.

B) **Nuevas terapias:**

Terapia biológica, bioterapia, modificación de la respuesta biológica o inmunoterapia son distintos términos utilizados para denominar las próximas estrategias terapéuticas anticancerosas que pretenden modificar o potenciar las defensas naturales y respuesta inmune del paciente frente al tumor. La terapia biológica ha surgido como cuarta modalidad terapéutica del cáncer impulsada gracias al conocimiento de la biología tumoral y de las diferencias en el control de proliferación y diferenciación de las células neoplásicas y las células normales. El desarrollo de la biotecnología y de la terapia génica, que han originado moléculas o mecanismos activos en procesos biológicos, ha contribuido al avance de esta nueva estrategia terapéutica (Ronchera CL. *Et al*, 2001; Van der Jeught *et al.*, 2018).

- Citoquinas: Las citoquinas son proteínas solubles producidas por células mononucleares del sistema inmune (habitualmente los linfocitos o los monocitos) con acciones reguladoras sobre otras células del sistema inmune o células diana implicadas en reacciones inmunes. Se conocen actualmente más de 20 citoquinas, algunas de las cuales han sido disponibles gracias a la tecnología del DNA recombinante y han tenido aplicación clínica en el tratamiento del cáncer, como los interferones (IFN- α , IFN- β , IFN- γ), las interleucinas (IL-2), el factor de necrosis tumoral y los factores estimuladores de colonias.
- Anticuerpos monoclonales: La terapia con anticuerpo antitumoral hacia antígenos presentes específicamente en las células tumorales, evitando así la exposición de las células no tumorales al agente citotóxico y no presentan por tanto la toxicidad y el estrecho margen terapéutico de la mayoría de los fármacos quimioterápicos convencionales. Los anticuerpos monoclonales pueden utilizarse como agentes terapéuticos únicos o asociados a otros agentes antitumorales para aumentar la eficacia antitumoral y minimizar la toxicidad a nivel de las células no neoplásicas. Existen actualmente dos anticuerpos monoclonales aprobados para el tratamiento del cáncer, rituximab y Trastuzumab, y otros muchos están en fase de investigación clínica (cetuximab en cáncer de cabeza y cuello, bevacizumab en carcinoma renal, cáncer colorrectal y cáncer de mama, 3F8 en neuroblastoma de alto riesgo, HuG1-M195 en leucemia mieloide aguda, Alemtuzumab –Campath-1H– en leucemia linfocítica crónica). Debido a su especificidad antigénica, pueden utilizarse con tres finalidades terapéuticas:
 - ▶ Estimulación de la respuesta inmune del huésped frente a las células tumorales. – interferencia del crecimiento y diferenciación de las células tumorales mediante bloqueo de factores de crecimiento y sus receptores.
 - ▶ Formación de inmunoconjugados con mayor actividad antitumoral mediante la unión a agentes citotóxicos, radioisótopos o toxinas; esta estrategia se discute en el siguiente apartado

1.2.3.3. TRATAMIENTOS RECIENTES: ¿EPIFÁRMACOS?

Durante las últimas dos décadas, la desregulación epigenética ha sido reconocida como un factor clave que contribuye a los trastornos humanos. Esto está impulsando un número creciente de estudios en el campo del descubrimiento de fármacos epigenéticos (Berdasco & Esteller, 2018). Los fármacos epigenéticos, definidos como inhibidores de moléculas pequeñas que se dirigen al epigenoma o enzimas con actividad epigenética, se han desarrollado principalmente para inhibir el proceso de la metilación del ADN (Ganesan *et al.*, 2019).

Los inhibidores de la metilación del ADN son los inhibidores epigenéticos más estudiados, destacando que la FDA (Food and Drug Administration) aprobó entre 2004 y 2006 al menos 2 inhibidores de la metilación del DNA o inhibidores de las DNMT's: 5-azacytidine y 5-aza-20-deoxycytidine (para el tratamiento de síndromes mielodisplásicos), respectivamente. Estos fármacos fueron clasificados inicialmente como antimetabolitos, pero se descubrió posteriormente que se incorporaban al DNA e inhibían la metilación del DNA (Takahiro Sato, 2017).

Por lo anterior, en los últimos años se han producido desarrollos espectaculares en el conocimiento de los principales fenómenos epigenéticos; a escala molecular, en la estructura y el mecanismo catalítico de los enzimas principales que los regulan. Como consecuencia de ello, se continúa investigando y desarrollado diversos fármacos epigenéticos, que sean susceptibles de administración oral, aplicables a un mayor número de tumores y/o con menor toxicidad.

1.3. REACCIONES ADVERSAS EN CÁNCER

En la oncología el reporte espontáneo de las reacciones adversas a los medicamentos tradicionalmente ha sido considerado el método más eficaz para generar señales de alerta sobre riesgos potenciales asociados a tratamientos farmacológicos relacionados con el cáncer. Normalmente, esta situación permite la identificación temprana de problemas de seguridad y hace posible que las autoridades sanitarias desarrollen medidas regulatorias, con el objeto de prevenir algún daño en la mayoría de los pacientes (Athié-Rubio, 2015).

La farmacovigilancia encaminada a la detección de reacciones adversas asociadas a agentes antineoplásicos en pacientes con cáncer requiere de programas y proyectos de frecuente actualización, puesto que la oncología es uno de los campos de la medicina con mayor actividad de investigación y desarrollo de nuevos medicamentos. Dichos medicamentos son, en su mayoría, primeros en su clase como, por ejemplo, nuevos agentes quimioterapéuticos o productos que actúan sobre receptores que no habían sido contemplados previamente y que ahora son considerados blancos terapéuticos, o novedosos medicamentos biotecnológicos acerca de los cuales tanto médicos como autoridades poseen experiencia y conocimiento limitados, tanto del perfil de seguridad como del de eficacia. Por lo tanto, han sido requeridas precauciones adicionales en lo que se

refiere a la monitorización de la seguridad, y ahora también de la eficacia con estas opciones terapéuticas (Athié-Rubio, 2015).

1.3.1. DEFINICIÓN DE REACCIÓN ADVERSA

En general, una reacción adversa a medicamento (RAM) es una condición generada por la administración de un fármaco. Ésta puede ocurrir después de una sola dosis o de la administración prolongada de un medicamento, o incluso como resultado de la interacción entre dos o más fármacos. Más específicamente, la OMS definió las reacciones adversas a medicamentos como: "cualquier efecto perjudicial o indeseado que se presente tras la administración de las dosis normalmente utilizadas en el hombre para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de una enfermedad" (OMS, Comité de expertos 1972).

Sin embargo, esta definición ha experimentado cambios a lo largo del tiempo en consonancia con las actividades relacionadas de vigilancia post-comercialización (WHO, 2004).

- "(...) las reacciones adversas son cualquier respuesta nociva e involuntaria a un medicamento independientemente de la dosis (...)"
- "(...) cualquier respuesta nociva e involuntaria, incluido el uso fuera de los términos de comercialización, sobredosis, uso no aprobado, mal uso, abuso y errores de manejo y administración del medicamento"
- "(...) a la respuesta no deseada a un medicamento, en la cual la relación causal con éste es, al menos, razonablemente atribuible (Secretaría de Salud, 2016).

A pesar de lo anterior, existe alguna confusión con términos como el de "Evento Adverso al Medicamento" (EAM) y "Efecto Secundario del Medicamento" (ESM). Estos términos se usan comúnmente como sinónimos, pero conllevan pequeñas diferencias de significado que vale la pena considerar. Un EAM se refiere a cualquier daño o alteración de la función fisiológica normal del ser humano que ocurra desde el momento en que se administra un medicamento, ya sea que se identifique o no como causa de dicha alteración. De manera que una RAM podría considerarse como un tipo especial de EAM en el que puede mostrarse una relación causal entre el fármaco utilizado y el efecto no deseado. Por otro lado, y a diferencia de los EAM, el término "Efecto Secundario" incluye a todas aquellas alteraciones que el fármaco genera en el paciente, incluidos algunos efectos beneficiosos adicionales del fármaco, un ejemplo sería la Hipertriosis tras el consumo de Minoxidil, como agente vasodilatador en casos de hipertensión grave, en pacientes con alopecia, o el uso de los corticosteroides para estimular el apetito, en los pacientes oncológicos. Un aspecto clave de las reacciones adversas y nexos común de numerosos estudios, es su potencial condición de evitabilidad en un gran número de casos, siendo necesaria la implementación de estrategias vinculadas a

la vigilancia que maximicen la prevención de riesgos, como es el objeto de las actividades de la farmacovigilancia (De Cos MA *et al*, 1997).

1.3.2. CLASIFICACIÓN DE REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas suelen clasificarse principalmente por su causa y gravedad, aunque existen también otros criterios de clasificación. A nivel internacional es ampliamente utilizada la clasificación de reacciones adversas asociadas a su causa, que se expone a continuación:

A) RAM POR CAUSA:

La clasificación de acuerdo con la causa fue propuesta primero por Rawlins y Thompson (1977), en RAM tipo A y RAM tipo B; a continuación, Page and cols. (1985) propusieron la clasificación de cuatro categorías, RAM tipo A, RAM tipo B, RAM tipo C y RAM tipo D; y más tarde Edwards y Aronson (2000), incluyeron las categorías E y F de acuerdo con las palabras en inglés, que caracterizan a cada tipo de reacción (Baños JE, Farré M, 2002; Patton & Borshoff, 2018).

- **RAM TIPO A O "AUGMENTED"**
Son reacciones dependientes de la dosis y bastante predecibles. Constituyen aproximadamente el 80% de las RAM conocidas y suelen asociarse al aumento del efecto farmacológico primario del medicamento, ejemplo de este tipo son las hemorragias diversas al usar anticoagulantes. Son predecibles, se relacionan con la dosis y generalmente son leves, aunque pueden llegar a ser graves o incluso fatales (hemorragia intracraneal por Warfarina). Tales reacciones suelen deberse a una inadecuada dosificación, especialmente cuando está afectada la vía de eliminación normal del fármaco. Las reacciones menores de este tipo suelen llamarse "efectos colaterales" y se manejan a través de la reducción de la dosis del fármaco y/o suspensión temporal del mismo (Baños JE, Farré M, 2002).

- **RAM TIPO B O "BIZARRE"**
Estas reacciones son independientes de la acción farmacológica del medicamento, y no dependen de la dosis administrada. Son poco comunes, impredecibles y suelen tener tasas de mortalidad elevadas. Pueden deberse a una intolerancia, idiosincrasia o hipersensibilidad resultante de la respuesta inmune. Como ejemplo de este tipo de RAM se encuentran las reacciones anafilácticas tras la administración de Carboplatino. El manejo terapéutico de este tipo de RAM requiere la suspensión inmediata del medicamento, potenciar la medicación previa o la reexposición con protocolos de desensibilización al medicamento. La mayoría de las reacciones de este tipo probablemente estén mediadas por el sistema inmunitario, especialmente por inmunoglobulinas (IgE) (Baños JE, Farré M, 2002).

- **RAM TIPO C O "CHRONIC"**
Son reacciones poco comunes y su mecanismo de aparición se ha asociado con la acumulación de dosis en los tejidos a través del tiempo. Ejemplo de este tipo de reacciones es la nefrotoxicidad por el consumo continuado de analgésicos. El manejo de este tipo de reacción adversa requiere la reducción de la dosis del fármaco o la suspensión paulatina del mismo (Baños JE, Farré M, 2002).
- **RAM TIPO D O "DELAYED"**
Son poco comunes y aparecen tiempo después de la administración más o menos prolongado del medicamento. Ejemplo de este tipo es la teratogénesis ocasionada por el uso del Diethylstilbestrol durante el embarazo o la carcinogénesis ocasionada por algunos fármacos, como los utilizados para la terapia de reemplazo hormonal (Baños JE, Farré M, 2002).
- **RAM TIPO E O "ENDING OF USE"**
También son poco comunes, se producen poco después de la interrupción brusca en la administración del fármaco y se deben precisamente a la incapacidad fisiológica o psicológica del paciente de funcionar correctamente sin el mismo. Ejemplo de este tipo de reacciones incluyen el Síndrome de abstinencia a opioides y la isquemia de miocardio ocasionada por la retirada de β -bloqueantes en sujetos con patología cardiovascular conocida. El tratamiento de este tipo de reacción suele requerir la reintroducción del fármaco y la retirada paulatina del mismo disminuyendo progresivamente la dosis, aumentar el intervalo entre las mismas o una combinación de ambas (Baños JE, Farré M, 2002).
- **RAM TIPO F O "FAILURE"**
Este último tipo de RAM es relativamente común y es dosis-relacionada. Consiste en el fallo de la terapia por causas desconocidas y/o por interacciones medicamentosas en sujetos polimedcados. El ejemplo más común de este tipo de RAM consiste en el fallo de los Anticonceptivos Orales (ACO) debido a la coadministración de otros fármacos que inducen su metabolización, el manejo de este tipo de RAM es principalmente preventivo y consiste en ajustar la dosis de acuerdo con la farmacoterapia concomitante que recibe el paciente (Baños JE, Farré M, 2002).

B) RAM POR GRAVEDAD:

El National Cancer Institute (NCI) publica periódicamente una escala que mide la gravedad de las reacciones adversas, que es específica para describir las RAM asociadas a fármacos antineoplásicos. Esta escala es conocida como Common Terminology Criteria for Adverse Events-CTCAE y estratifica la intensidad de las RAM en cinco grados: Leve, Moderado, Grave, con riesgo de mortalidad o discapacidad y muerte en función de la afectación según la System Organ Class-SOC, que es el más alto nivel jerárquico del Medical Dictionary for Regulatory Activities-MedDRA (Ventoso-García B, 2018).

A nivel nacional, la NOM-SSA-220-2016 permite que los eventos adversos, las sospechas de reacción adversa y las reacciones adversas se clasifiquen de acuerdo con la severidad (intensidad) de la manifestación clínica en (Secretaría de Salud, 2016):

- a) Leves. Se presentan con signos y síntomas fácilmente tolerados, no necesitan tratamiento, ni prolongan la hospitalización y no necesariamente requiere de la suspensión del medicamento.
- b) Moderadas. Interfiere con las actividades habituales (pudiendo provocar bajas laborales o escolares), sin amenazar directamente la vida del paciente. Requiere de tratamiento farmacológico y no necesariamente requiere la suspensión del medicamento causante del evento, reacción o sospecha de reacción adversa.
- c) Severas. Interfiere con las actividades habituales (pudiendo provocar bajas laborales o escolares). Requiere de tratamiento farmacológico y la suspensión del medicamento causante del evento, reacción o sospecha de reacción.
- d) Graves (serias). Cualquier manifestación clínicamente importante que se presenta con la administración de cualquier dosis de un medicamento, y que:
 - Causan la muerte del paciente.
 - Ponen en peligro la vida del paciente en el momento mismo que se presentan.
 - Hacen necesario hospitalizar o prolongar la estancia hospitalaria.
 - Son causa de invalidez o de incapacidad persistente o significativa.
 - Son causa de alteraciones o malformaciones en el recién nacido.

1.3.3. REACCIONES ADVERSAS A EPIFÁRMACOS

Como mencionamos anteriormente, algunas moléculas inhibidoras, que actúan como reguladores de la cromatina, fueron aprobadas para su comercialización como nuevos oncológicos denominados epifármacos. Estas moléculas son inhibidores de la metilación del ADN; Azacitidina [Vidaza®; 2004] y Decitabina [Dacogen®; 2006] utilizados para el tratamiento del síndrome mielodisplásico. Sin embargo, existe información limitada sobre las reacciones adversas a epifármacos que podrían desarrollar los pacientes oncológicos.

- a) En el estudio clínico de fase III, 83 pacientes con síndrome mielodisplásico fueron aleatorizados para recibir decitabina a una dosis de 15 mg/m² por I.V. durante 3 horas cada 8 horas por 3 días (a una dosis de 135 mg/m² por ciclo), cada 6 semanas. El grupo control fue de 81 pacientes con "la mejor atención de apoyo; Supportive care".

Los resultados de seguridad mostraron que la decitabina fue bien tolerada, con un perfil de toxicidad manejable. El 69 % de los pacientes con decitabina

experimentaron reacciones adversas graves en comparación con 56% de los pacientes que reciben “la mejor atención de apoyo”.

Los eventos adversos comunes fueron neutropenia, trombocitopenia, anemia, neutropenia febril, leucopenia, fiebre, hiperbilirrubinemia y neumonía (**Tabla 1**).

Toxicidades gastrointestinales fueron generalmente leves y ocurrieron con poca frecuencia (5% de pacientes) (Kantarjian H *et al*, 2006).

Tabla 1. Datos de seguridad.

Hematológico	Porcentaje de pacientes con toxicidad			
	Decitabina (n = 83)		Cuidados de apoyo (n = 81)	
	Grado 3	Grado 4	Grado 3	Grado 4
Neutropenia	10	77	25	25
Trombocitopenia	22	63	27	16
Anemia	11	1	14	1
Neutropenia febril	17	6	4	0
Leucopenia	8	14	5	2
No hematológico				
Pirexia	5	1	0	1
Hiperbilirrubinemia	5	1	0	0
Neumonía	13	2	7	2
Náuseas	1	0	4	0
Constipación	2	0	1	0
Diarrea	0	0	1	1
Dolor abdominal	2	0	4	0
Petequias de la mucosa oral	2	0	1	0

- b) En el estudio clínico de fase III, 486 pacientes con síndrome mielodisplásico fueron aleatorizados para recibir Azacitidina a una dosis de 300 por l.O. durante 21 días. El grupo control fue de 109 pacientes con “placebo”.

Los resultados de seguridad mostraron que las reacciones adversas de bajo grado fueron las más comunes en pacientes con Azacitidina y placebo, pero el 90% de los pacientes con tratamiento de Azacitidina y el 73% de los pacientes con placebo experimentaron alguna reacción adversa de grado 3-4 (**Tabla 2**) (Garcia-Manero G *et al*, 2021).

Tabla 2. Reacciones adversas en pacientes tratados con Azacitidina y Placebo.

Término preferido	CC-486 (n = 107)	Placebo (n = 109)
	n (%)	
Grado 3-4	96 (89.7)	80 (73.4)
Neutropenia	50 (46.7)	13 (11.9)
Trombocitopenia	31 (29.0)	17 (15.6)
Neutropenia febril	30 (28.0)	11 (10.1)
Anemia	20 (18.7)	18 (16.5)
Neumonía	13 (12.1)	10 (9.2)

2. JUSTIFICACIÓN

Los procesos epigenéticos complejos no modifican la secuencia de los genes, pero controlan su expresión proteica para múltiples procesos moleculares y celulares, en condiciones normales y patológicas. Por lo que, los elementos responsables de dichos procesos (metilación del DNA y modificaciones postraduccionales de histonas) son potenciales diana o blancos farmacológicos para el tratamiento de distintas enfermedades.

En el caso particular del cáncer, aunque las mutaciones genéticas están ampliamente asociadas con su desarrollo, cada vez hay más pruebas de que, las alteraciones epigenéticas también pueden incidir en la carcinogénesis. En especial, se ha identificado la alteración mediante enzimas que permiten la hipermetilación de nucleótidos CpG's en el DNA y la desacetilación de histonas en la región promotora de genes supresores de tumor, asociado con su inactivación o silenciamiento genético.

Por lo anterior, en los últimos años ha aumentado el interés de laboratorios académicos, centros de investigación y empresas farmacéuticas por el diseño y desarrollo de los denominados moduladores de enzimas epigenéticas o "epifármacos", principalmente evaluando parámetros farmacológicos y toxicológicos mediante estudios preclínicos, clínicos, incluso recientemente han sido aprobados por la FDA para el tratamiento del cáncer.

Finalmente, en investigación clínica oncológica la introducción de nuevos fármacos que actúan sobre dianas moleculares específicas postula menores reacciones adversas, mejorando la seguridad del paciente (en comparación con otros oncológicos); por lo que, es importante, que los pacientes bajo tratamiento de nuevos "epifármacos" deben ser monitoreados de cerca para identificar, clasificar y evaluar sus posibles reacciones adversas y asegurar que, efectivamente, su consumo sea seguro para la población.

En ese sentido, el presente estudio tiene la finalidad de realizar una búsqueda sistemática de la literatura científica y/o en base de datos para estudiar las potenciales reacciones adversas asociadas al mecanismo de acción/estructura de los distintos epifármacos en el tratamiento del cáncer.

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO GENERAL

Estudiar las potenciales reacciones adversas asociadas al mecanismo de acción/estructura de los distintos epifármacos en el tratamiento del cáncer.

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Realizar un análisis bibliográfico de estudios sobre la clasificación (mecanismo de acción y estructura química) y seguridad (reacciones adversas) de los distintos epifármacos usados en el tratamiento del cáncer.
- Identificar, mediante plataformas como "Vigiaccess", "Drugs" y/o "Micromedex", las reacciones adversas a epifármacos en el tratamiento del cáncer.
- Establecer teóricamente la posible relación entre las posibles reacciones adversas y estructura/mecanismo de acción de los distintos epifármacos en el tratamiento del cáncer.

4. METODOLOGÍA

El presente trabajo de revisión bibliográfica fue realizado durante el periodo de agosto a diciembre del 2021, en el laboratorio 7 de Diagnóstico Clínico Molecular y Genético de la Facultad de Farmacia de la Universidad Autónoma del Estado de Morelos.

Primero, realizamos una búsqueda del tipo revisión sistemática de la literatura científica existente sobre la clasificación (mecanismo de acción y estructura química) y seguridad (reacciones adversas) de los distintos fármacos con efecto epigenético para el tratamiento del cáncer, en distintas bases de datos, entre ellas, PubMed, Scielo y Elsevier.

Dada la amplitud del tema elegido, para la búsqueda se usaron palabras claves como: "cancer", "epigenetic", "epidrugs", "oncology drugs", "cancer epigenetic", "safety", "adverse reaction", "toxicity" entre otras. Siguiendo la metodología de la revisión sistemática, se aplicaron unos criterios de selección específicos.

Criterios de inclusión:

- Artículos científicos publicados en los últimos 6 años (entre 2015 – 2021).
- Artículos científicos de revisión, estudios clínicos controlados y metaanálisis.
- Artículos científicos en inglés y español.

Criterios de exclusión:

- Sin acceso completo.
- No comprende uno de los tipos de investigación anteriormente mencionados.
- Idioma de publicación no dominado por la autoría de este trabajo.

La selección de artículos para el análisis descriptivo de la información en cada uno se realizó mediante la evaluación del título, resumen y contenido relacionado con mecanismo de acción, estructura química y reacciones adversas de los distintos epifármacos para el tratamiento del cáncer. Cabe destacar, que la selección final de los artículos fue realizada mediante la identificación los siguientes temas:

- 1.- Epifármacos autorizados por agencia reguladoras (ejemplo, FDA).
- 2.- Epifármacos en monoterapia de estudios preclínicos y clínicos.
- 3.- Clasificación y/o estructura química de los distintos epifármacos en estudio y/o autorizados.
- 4.- Seguridad y/o efectos secundarios de los distintos epifármacos.

Por otra parte, realizamos una búsqueda complementaria para la identificación y caracterización de las reacciones adversas a epifármacos mediante su evaluación en bases de datos específicas, como "Drugs", "Micromedex" y "Vigiaccess".

--La primera revisión fue efectuada con "Drugs" y "Micromedex", que consisten en datos actualizada con información al día de todos los fármacos y sus principales reacciones adversas, según la clasificación de órgano y sistema afectado (SOC). Además, informan las notificaciones de reacciones adversas clasificadas por la severidad (intensidad) de la manifestación clínica.

--La revisión final se basó en "Vigiaccess", esta base de datos es la fuente de información validada por el Centro de Monitoreo Internacional de UPPSALA (Suecia); las reacciones adversas se clasifican por población, sexo, edad y año.

Finalmente, realizamos una asociación teórica entre las potenciales reacciones adversas y el mecanismo de acción y/o estructura química de los distintos epifármacos utilizados en el tratamiento del cáncer, mediante el análisis de la información obtenida en la revisión sistemática de la literatura científica y/o en base de datos (previamente descritos).

5. RESULTADOS

5.1. Análisis bibliográfico de estudios sobre la clasificación (mecanismo de acción y estructura química) y seguridad (reacciones adversas) de los distintos epifármacos usados en el tratamiento del cáncer.

Se encontraron 116 títulos y resúmenes de bibliografía científica en las distintas bases de datos consultadas, de los cuales se seleccionaron un total de 24 artículos utilizando los criterios de búsqueda anteriormente descritos (**Figura 6**). Además, La **Tabla 3**, recoge los diferentes tipos de estudios y documentos que han resultado de la investigación bibliográfica. Se encontraron 14 trabajos de revisión y 6 trabajos clínicos observacionales y 4 trabajos tipo metaanálisis.

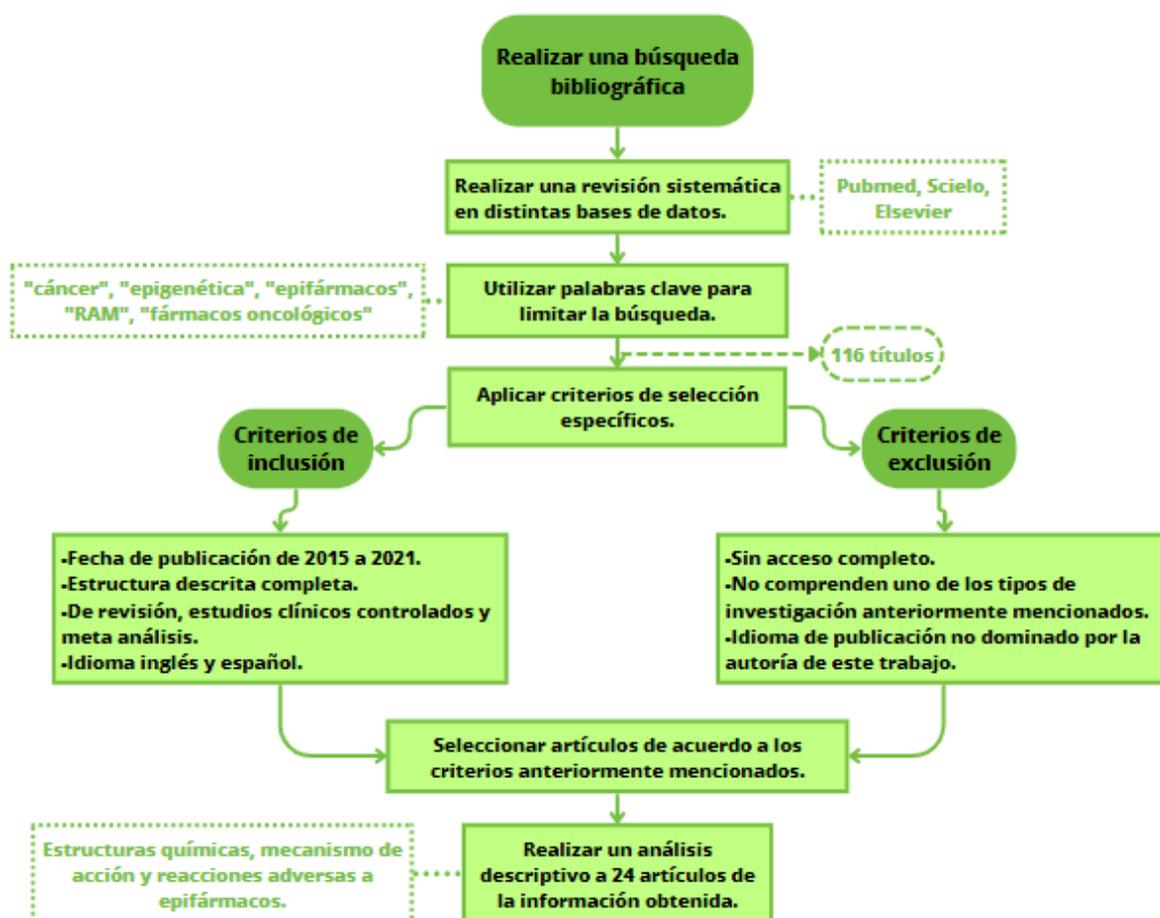


Figura 6. Diagrama del proceso de revisión sistemática.

Los estudios de revisión fueron más frecuentes, siendo estudios de carácter retrospectivo, en los que se evalúa y sintetiza información científica. Destacando 8 estudios son revisiones generales sobre epifármacos, 4 son revisiones sobre

epifármacos del tipo inhibidores de las DNMT's (DNA metiltransferasas) y 2 son revisiones sobre epifármacos del tipo inhibidores de las HDAC (desacetilasas de histonas). Cabe destacar que cada uno de los estudios de revisión analizados permitieron identificar: Los epifármacos autorizados por agencia reguladoras; epifármacos en monoterapia de estudios preclínicos y clínicos; la clasificación y/o estructura química de los distintos epifármacos en estudio y/o autorizados. Por ejemplo, el estudio de revisión general realizado por Ganesan, propone una línea del tiempo para clasificar los epifármacos en 3 generaciones; la primera generación (1964 a 1990) corresponde a la evaluación preclínica de los primeros epifármacos como la azacitidina y decitabina; la segunda generación (1990 al 2010) corresponde a la evaluación clínica y aprobación de los actuales epifármacos usados en el tratamiento del cáncer (el último aprobado fue Chidamide en 2006); la tercera y última generación (2010 a la fecha) se mencionan novedosos potenciales epifármacos que se encuentran en estudios preclínicos (Ganesan et al. 2019).

Por otra parte, en lo que respecta a los estudios clínicos observacionales; éstos fueron estudios experimentales de carácter prospectivo en los que se evaluó la eficacia y seguridad de algunos epifármacos específicos. De los 6 estudios de tipo ensayos clínicos observacionales, 2 estudios fueron de fase I (evaluación de la seguridad) y 4 estudios de fase II (evaluación de la seguridad y eficacia), pero todos estos estudios clínicos fueron sobre epifármacos que actúan como inhibidores de las modificaciones de histonas. Por lo que, cada uno de los estudios analizados permitieron identificar: La clasificación y/o estructura química de los distintos epifármacos autorizados; La seguridad y/o efectos secundarios de los distintos epifármacos. Por ejemplo, el estudio clínico de fase II realizado por Shi Y, muestra que la eficacia de Chidamide fue superior al placebo en pacientes con Linfoma de células T periféricas (respuesta favorable en el 28 % de los pacientes contra el 14 %, respectivamente), con un aumento de supervivencia del 2 a 21 meses. Además, las reacciones adversas más comunes fueron clasificadas de grado 1 y 2, solamente menos del 10% de las reacciones adversas fueron de grado 3 (trombocitopenia y neutropenia) (Shi Y, et al. 2015).

Finalmente, se realizó el análisis de 4 estudios de metaanálisis; éstos fueron estudios de carácter retrospectivo en los que se evaluó la eficacia y seguridad de algunos epifármacos específicos. Este tipo de estudios muestran una combinación de los resultados de varios estudios que, al aumentar el tamaño de la muestra, aumenta su potencia estadística, además, incorporan trabajos efectuados en centros y lugares diferentes conlleva que los resultados obtenidos pueden ser más fácilmente generalizables sobre los epifármacos. Por ejemplo, el metaanálisis realizado por Allen demostró que una población de aproximadamente 500 pacientes con linfoma de células T periféricas (correspondientes a 15 estudios clínicos) se presentaron reacciones adversas principalmente clasificadas como grado 1 y 2 (náuseas y vómito; 42% y 28% respectivamente), pero las reacciones adversas menos comunes fueron clasificadas de grado 3 (hematológicas en menos del 6%) (Allen P, et al. 2018).

Tabla 3. Estudios seleccionados para la investigación bibliográfica.

Tipo de estudio	Autor (es)	Título	País	Año	Revista
Clínico	Goncalves P, <i>et al.</i>	A phase 2 study of vorinostat in locally advanced, recurrent, or metastatic adenoid cystic carcinoma	Estados Unidos	2017	Oncotarget
Revisión	Lu Y, <i>et al.</i>	Epigenetic regulation in human cancer: the potential role of epi-drug in cancer therapy	Hong Kong	2020	Molecular Cancer
Clínico	Shi Y, <i>et al.</i>	Results from a multicenter, open-label, pivotal phase II study of chidamide in relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma	China	2015	Annals of oncology
Revisión	Moreira-Silva F, <i>et al.</i>	Repurposing Old Drugs into New Epigenetic Inhibitors: Promising Candidates for Cancer Treatment?	Portugal	2020	Pharmaceutics
Revisión	Quagliano A, <i>et al.</i>	Understanding the Mechanisms by Which Epigenetic Modifiers Avert Therapy Resistance in Cancer	Estados Unidos	2020	Frontiers in Oncology
Revisión	Cossío F, <i>et al.</i>	Towards a more precise therapy in cancer: Exploring epigenetic complexity	España	2020	Current Opinion in Chemical Biology
Revisión	Rugo H, <i>et al.</i>	The Promise for Histone Methyltransferase Inhibitors for Epigenetic Therapy in Clinical Oncology: A Narrative Review	Estados Unidos	2020	Advances in Therapy
Revisión	Das A, <i>et al.</i>	Emerging epigenetic therapeutics for myeloid leukemia: modulating demethylase activity with ascorbate	Australia	2020	Haematologica
Revisión	Kelly N. Hassell	Histone Deacetylases and Their Inhibitors in Cancer Epigenetics	Estados Unidos	2019	Diseases
Clínico	Kim E, <i>et al.</i>	Clinically significant responses achieved with romidepsin across disease compartments in patients with cutaneous T-cell lymphoma	Estados Unidos	2015	Leukemia & Lymphoma
Revisión	Jasmine Kaur, Abdelkader Daoud and Scott T. Eblen	Targeting Chromatin Remodeling for Cancer Therapy	Estados Unidos	2019	Current Molecular Pharmacology
Revisión	Cheng Y, <i>et al.</i>	Targeting epigenetic regulators for cancer therapy: mechanisms and advances in clinical trials	China	2019	Signal Transduction and Targeted Therapy
Revisión	Ganesan <i>et al.</i>	The timeline of epigenetic drug discovery: from reality to dreams	Reino Unido	2019	Clinical Epigenetics

Clínico	Goldberg J, <i>et al.</i>	A phase I study of panobinostat in children with relapsed and refractory hematologic malignancies	Estados Unidos	2020	Pediatric Hematology and Oncology
Clínico metaanálisis	Liu J, <i>et al.</i>	Efficacy and Safety of Panobinostat in Relapsed or/and Refractory Multiple Myeloma: Meta Analyses of Clinical Trials and Systematic Review	China	2016	Scientific Reports
Revisión	Khushboo Agrawal, Viswanath Das, Pankhuri Vyas, Marián Hajdúch	Nucleosidic DNA demethylating epigenetic drugs – A comprehensive review from discovery to clinic	Rep. Checa	2018	Pharmacology & Therapeutics
Clínico	Foss F, <i>et al.</i>	A Phase II trial of Belinostat (PXD101) in patients with relapsed or refractory peripheral or cutaneous T-cell lymphoma	Estados Unidos	2014	British Journal of Haematology
Revisión	Takahiro Sato, Jean-Pierre J. Issa and Patricia Kropf	DNA Hypomethylating Drugs in Cancer Therapy	Japón	2017	Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine
Revisión	Tomas Eckschlager, Johana Plich, Marie Stiborova and Jan Hrabeta	Histone Deacetylase Inhibitors as Anticancer Drugs	Rep. Checa	2017	International Journal of Molecular Sciences
Clínico metaanálisis	Allen P, <i>et al.</i>	Hematologic toxicity is rare in relapsed patients treated with belinostat: a systematic review of belinostat toxicity and safety in peripheral T-cell lymphomas	Estados Unidos	2018	Cancer Management and Research
Clínico	Tilburg C, <i>et al.</i>	Phase I/II intra-patient dose escalation study of vorinostat in children with relapsed solid tumor, lymphoma, or leukemia	Alemania	2019	Clinical Epigenetics
Clínico metaanálisis	Zhang R, <i>et al.</i>	Hypomethylating agents for elderly patients with acute myeloid leukemia: a PRISMA systematic review and meta-analysis	China	2021	European Review for Medical and Pharmacological Sciences
Clínico metaanálisis	He P, <i>et al.</i>	Efficacy and safety of decitabine in treatment of elderly patients with acute myeloid leukemia: A systematic review and metaanalysis	China	2017	Oncotarget

a) Distintos epifármacos clasificados por su mecanismo de acción:

Al realizar el análisis de los estudios, descubrimos que existe un gran número de potenciales moduladores de enzimas epigenéticas o “epifármacos”, en estudios preclínicos y/o clínicos, pero solamente 6 han sido aprobados por la FDA en el tratamiento del cáncer. En la **figura 7**, es posible identificar 2 grupos de epifármacos por su mecanismo de acción: Los epifármacos que inhiben la metilación del DNA (iDNMTs) y los epifármacos que inhiben la desacetilación de histonas (iHDACs).

- 2 son inhibidores de DNMTs: Azacitidina (Vidaza®) y Decitabina (Dacogen®) se utilizan como medicamentos desde los años 2004 y 2006, respectivamente, para el tratamiento del síndrome mielodisplásico.
- 4 son inhibidores de HDACs: Vorinostat (SAHA, Zolinza®) y Romidepsina (FK228, Istodax®) se utilizan en clínica desde 2006 y 2009, respectivamente, para el tratamiento del linfoma cutáneo de células T (CTCL). Belinostat (PDX-101, Beleodaq®) ha sido aprobado por la FDA en 2014 para el tratamiento del linfoma de células T periféricas (PTCL). Panobinostat (LBH-589, Farydaq®), ha sido aprobado recientemente (2015) para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple.

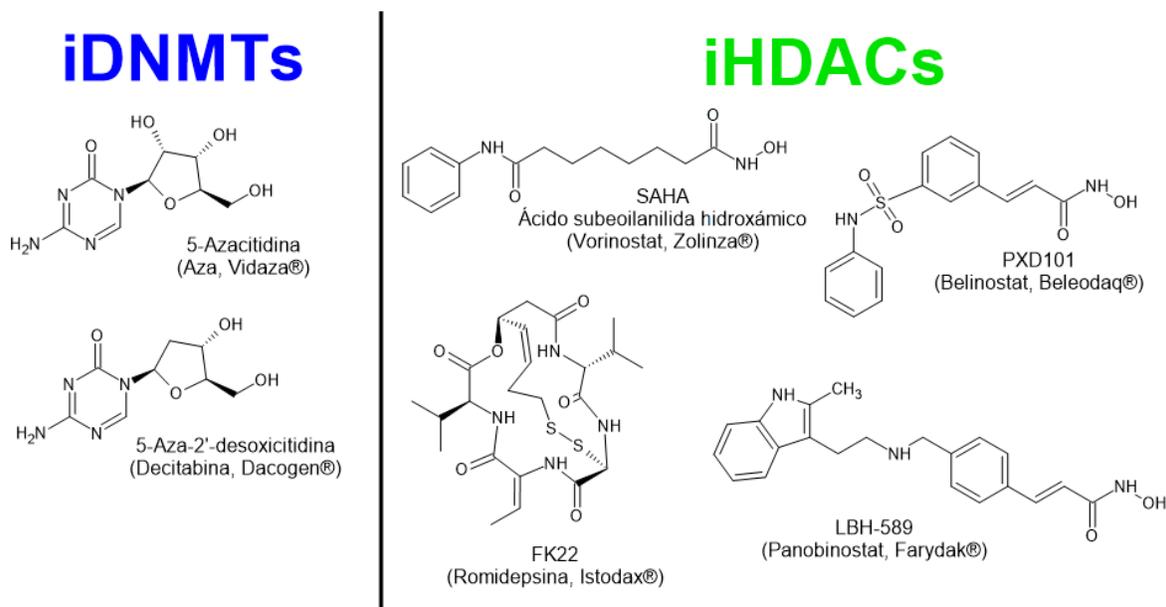


Figura 7. Grupos epifármacos por su mecanismo de acción.

b) Epifármacos que inhiben la metilación del DNA (iDNMTs) clasificados por su estructura:

Por el momento se han identificado 2 grupos de inhibidores de DNA metiltransferasas que se relaciona a su estructura química: los análogos de nucleósidos y los inhibidores no covalentes.

Los **análogos de nucleósidos**, el conocimiento detallado del mecanismo de metilación catalizado por DNMT1, y el gran desarrollo alcanzado en química médica en nucleósidos modificados hace que estos hayan llegado mucho más lejos en sus aplicaciones terapéuticas: azacitidina (Vidaza®) como decitabina (Dacogen®) aprobados por FDA presentan bases de tipo 1,3,5-triazina en lugar de pirimidina, estando el tercer átomo de nitrógeno heterocíclico precisamente en el lugar de metilación de los residuos de citosina, lo que conduce a un bloqueo irreversible de DNMT1 (Khushboo Agrawal et al, 2018).

Las moléculas con actividad inhibitoria sobre DNMT son muy diversas estructuralmente, sin embargo, análogos de nucleósidos presentan una similitud estructural que permitió generar los dos únicos epifármacos inhibidores de DNMT en el mercado: Azacitidina (Vidaza®, Celgene®) y Decitabina (Dacogen®, SuperGen®).

En la **figura 8**, se muestra el mecanismo de acción molecular de los azanucleósidos (AZN): azacitidina y decitabina, el cual ocurre a través del transporte de estas moléculas por el transportador de nucleósidos equilibradores humanos 1 (hENT1) hacia el interior las células. Después de la captación celular, estos AZN son fosforilados por enzimas cinasas, convirtiéndose metabólicamente en sus formas activas de trifosfato: 5-aza-2'-citidina-trifosfato (5-aza-CTP) y 2'-desoxi-5-azacitidina-trifosfato (5-aza-dCTP), respectivamente, las cuales se van a incorporar a la hebra recién sintetizada de DNA o RNA. Durante la replicación, el 5-aza-dCTP derivado de la decitabina (5-aza-2'-desoxicitidina) se incorpora al DNA recién sintetizado; mientras que la azacitidina (5-azacitidina), al ser un ribonucleósido, es incorporado en un 80-90% al RNA como 5-aza-CTP, siendo únicamente el 10-20% restante incorporado al DNA después de la conversión de varios pasos por la enzima ribonucleótido reductasa a 5-aza-dCTP. La integración del fármaco con DNA o RNA impide la unión de la enzima DNMT, específicamente por la sustitución del carbono en posición 5 por un átomo de N, esta modificación estructural genera la formación de un complejo irreversible entre la enzima y el DNA inhibiendo la DNMT. Después de la replicación, las células hijas perderán paulatinamente la metilación en C5 de la citosina conduciendo así a un restablecimiento progresivo del estado de metilación normal de las células (Pechalrieu et al. 2017).

Desafortunadamente tanto azacitidina como decitabina son moléculas química y metabólicamente inestables con t1/2 de 41 y 25 minutos respectivamente; asimismo, como la mayoría de los fármacos oncológicos, estas moléculas no son selectivas y muestran una elevada toxicidad, por lo que, se han desarrollado otros análogos de nucleósidos en estudios preclínicos y clínicos tratando de aminorar estos inconvenientes (Ver anexo: Tabla 8) (Khushboo Agrawal et al, 2018).

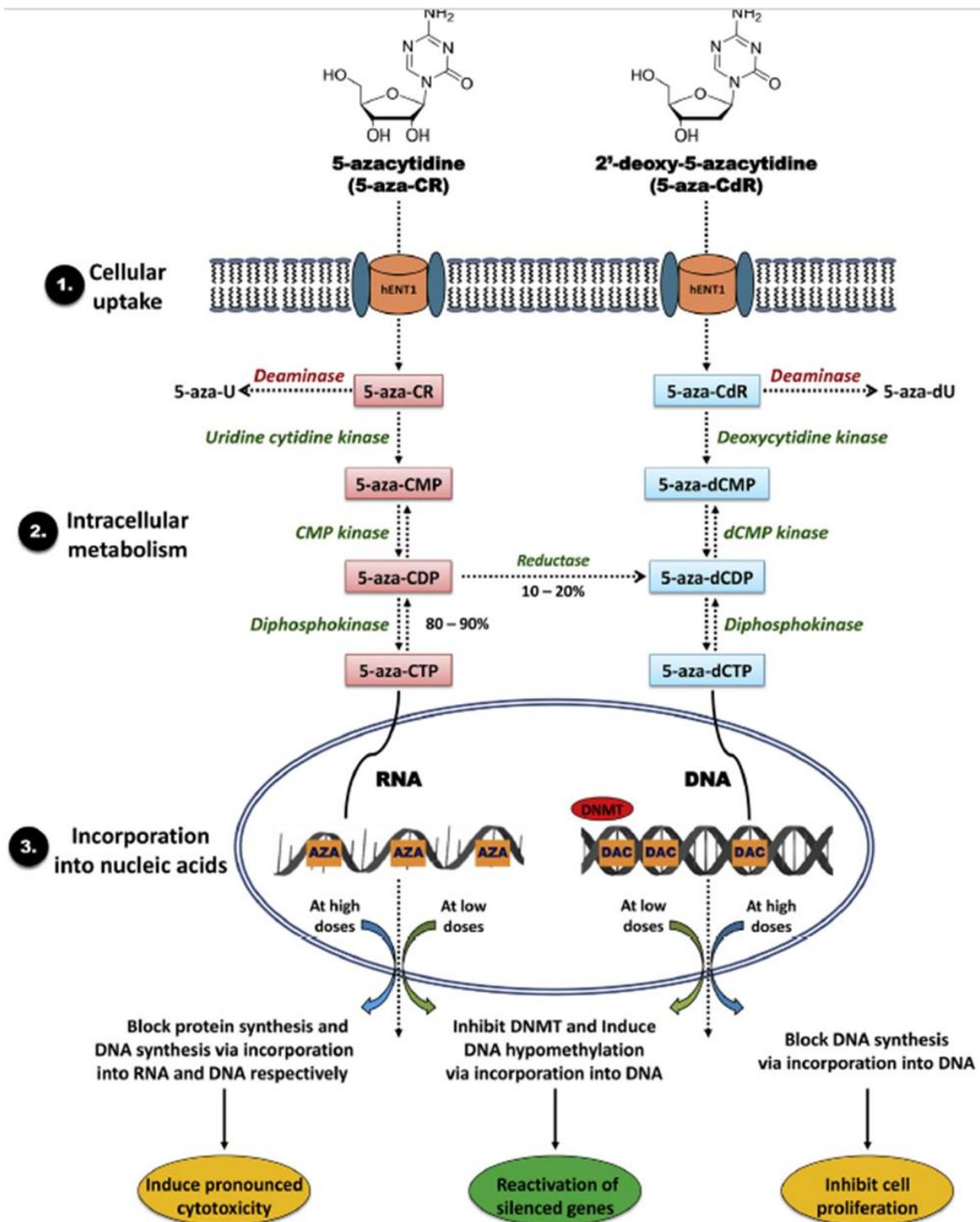


Figura 8. Mecanismo de acción molecular de los azanucleósidos (Pechalrieu et al. 2017).

Existe un tercer miembro análogo de nucleósidos: Zebularina, que ha mostrado ser más estable y menos tóxico. Esta molécula fue sintetizada originalmente como un inhibidor de citidina desaminasa (CDA), su mecanismo de inhibición de DNMT es ligeramente distinto a azacitidina y decitabina ya que zebularina carece del grupo amino en posición 6 del anillo de pirimidina, teniendo un C en dicha posición, este

hecho evita la activación del C5 de la citocina impidiendo así la adición del grupo metilo; además dado su diseño original como inhibidor de DCA, zebularina tiene un mecanismo de acción dual como inhibidor de DNMT y como citidina-desaminasa. Si bien zebularina parecía el candidato ideal como el próximo epifármaco inhibidor de DNMT, también presenta el inconveniente de ser menos potente, por lo que requiere concentraciones elevadas (del orden milimolar) para su eficacia, lo cual ha frenado su aprobación ya que en la clínica se requerirían dosis altas y repetidas, así como tratamientos prolongados para alcanzar su efecto (Champion et al. 2010).

Dados estos inconvenientes se han desarrollado otras moléculas análogas como SGI-110, un derivado de azacitidina diseñado para mejorar el perfil farmacocinético, en estudios *in vivo* mostró mayor estabilidad y menor toxicidad por lo que entró a estudios clínicos de fase II para el tratamiento de leucemia. Otra molécula afín es TdCyd diseñado para el tratamiento de tumores sólidos que se encuentra en estudios clínicos. El análogo 5-6-dihidro-5-azacitidina o DHAC alcanzó estudios de fase II para el tratamiento de melanoma. CP 4200 es otra molécula análoga de azacitidina que actúa como profármaco, estudios *in vivo* demostraron una mayor actividad antitumoral en comparación con azacitidina (Aguilera-Castillo et al. 2017).

Por otro lado, los **inhibidores no covalentes** continúan siendo objeto de diversos estudios; entre ellos destacan la procainamida y la hidralazina (ninguno aprobado por la FDA). El problema de estos compuestos es que requieren altas concentraciones para producir un efecto terapéuticamente útil, lo que ha dado lugar a problemas de toxicidad (Takahiro Sato et al, 2021).

A diferencia de los análogos de nucleósidos, los inhibidores no análogos poseen un mecanismo de acción distinto ya que estos no se incorporan al DNA. Además, este grupo está constituido en su mayoría por moléculas que ya se ha demostrado tienen alguna actividad terapéutica y con blancos moleculares distintos. Este grupo está compuesto por moléculas que provienen de fuentes muy diversas como son productos naturales, productos de síntesis, fármacos ya aprobados, entre otros; por lo que, difieren estructuralmente (Issa JP, et al, 2009).

Cabe destacar, que existe una gran cantidad de inhibidores de DNMT no análogo de nucleósido en estudios clínicos y preclínicos (**Ver anexo: Tabla I**), siendo el caso más exitoso el de la hidralazina, fármaco aprobado para tratamiento de hipertensión, el cual ha alcanzado estudios de fase I, II y III en pacientes con tumores sólidos (Dueñas-González et al. 2014). Los resultados de estos estudios demostraron que hidralazina logra reestablecer la metilación normal en genes supresores de tumores como DAPK1 y MGMT logrando así su reactivación. Hidralazina se encuentra también en estudios de fase II en combinación con valproato para el tratamiento de MDS. Procainamida, un anestésico y su análogo procainamida, un antiarrítmico, también se han reportado como potenciales inhibidores de DNMT ya que en estudios *in vitro* la tasa de 5-metil citocina disminuyó en células Jurkat tratadas con el compuesto. Diversos productos naturales como psamplina A, aislada de esponjas marinas; nanaomicina A, un antibiótico tipo quinona aislado de *Streptomyces*, RG-108, un derivado de triptófano, entre otros

son considerados potenciales inhibidores de DNMTs al mostrar actividad en estudios *in vitro*, *in vivo* o *in silico*, pese a esto aún no hay datos concluyentes sobre la eficacia real de dichos compuestos por lo que ninguno ha sido aprobado (Medina-Franco & Caulfield, 2011).

c) Epifármacos que inhiben la desacetilación de histonas (iHDACs) por su estructura:

Como se ha indicado, las HDACs es, al menos por el momento, la diana epigenética más avanzada en cuanto al desarrollo de potenciales epifármacos. Los iHDAC son agentes citotóxicos que modulan la expresión génica a través de la inducción indirecta de la acetilación de histonas en regiones reguladoras y/o promotoras de la expresión de genes. Sin embargo, se han propuesto mecanismos anticancerígenos como, alteración de la proliferación *in vivo* e *in vitro*; inhibidores del ciclo celular; alterando la diferenciación e inhibiendo la apoptosis (ver **Figura 9**) (Di Pompo *et al*, 2015). Por ejemplo, tricostatina-A (TSA) es inhibidor de la actividad de HDAC, que permite el arresto del ciclo celular en las fases G0-G1 y la apoptosis en la línea celular de carcinoma de colon SW620 (Janssens, N *et al* 2009).

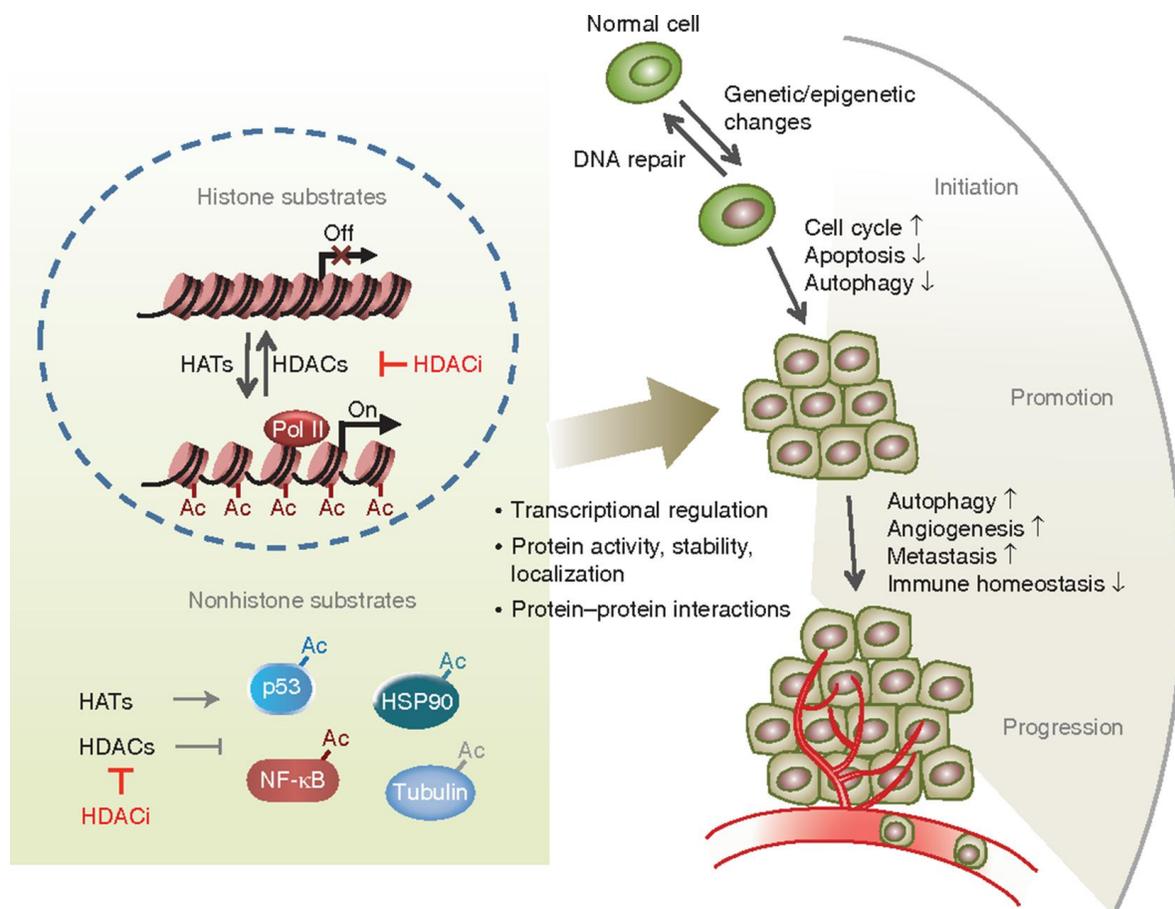


Figura 9. Una ilustración simplista de las diversas funciones de HDAC e iHDAC que regulan diferentes etapas del cáncer a través de múltiples mecanismos diferentes y cambian diferentes procesos biológicos. Extremo derecho, indica promoción o regulación al alza, indica represión o regulación a la baja (Janssens, N *et al* 2009).

En cuanto a los IHDAC se han desarrollado diversas familias de moléculas que principalmente son inhibidores selectivos frente a diferentes clases e isoformas (Tomas Eckschlager, *et al*, 2017). Dado que las principales isoformas de HDAC (clases I, II y IV) presentan un canal para acomodar los residuos de lisina N-acetilados y un catión Zn^{2+} en el centro activo para promover la reacción de hidrólisis, estos inhibidores se caracterizan por poseer en un extremo una parte cíclica que habitualmente es un heterociclo o un depsipéptido (estos sistemas cíclicos son responsables, en su caso, de la selectividad), unida a un brazo lineal (alifático, insaturado o aromático) que a su vez incorpora en el otro extremo un grupo funcional capaz de interactuar con el catión metálico. Es decir, la estructura de los inhibidores se incluye un grupo funcional (ácido hidroxámico, tiol, cetona, anilino, benzamida...) capaz de interactuar con el ion Zn^{2+} en el bolsillo catalítico de la enzima, además de una región de reconocimiento de la entrada al canal reactivo, y un conector de longitud variable que simula el tamaño y forma del sustrato nativo de lisina acetilada (Bolden JE, *et al*, 2006).

En la **figura 10** se recogen los inhibidores de HDAC de clases I, II y IV que han sido aprobados para comercialización o se encuentran en fases clínicas; destacado las diferencias estructurales entre ellos (Nebbioso A, *et al*, 2012).

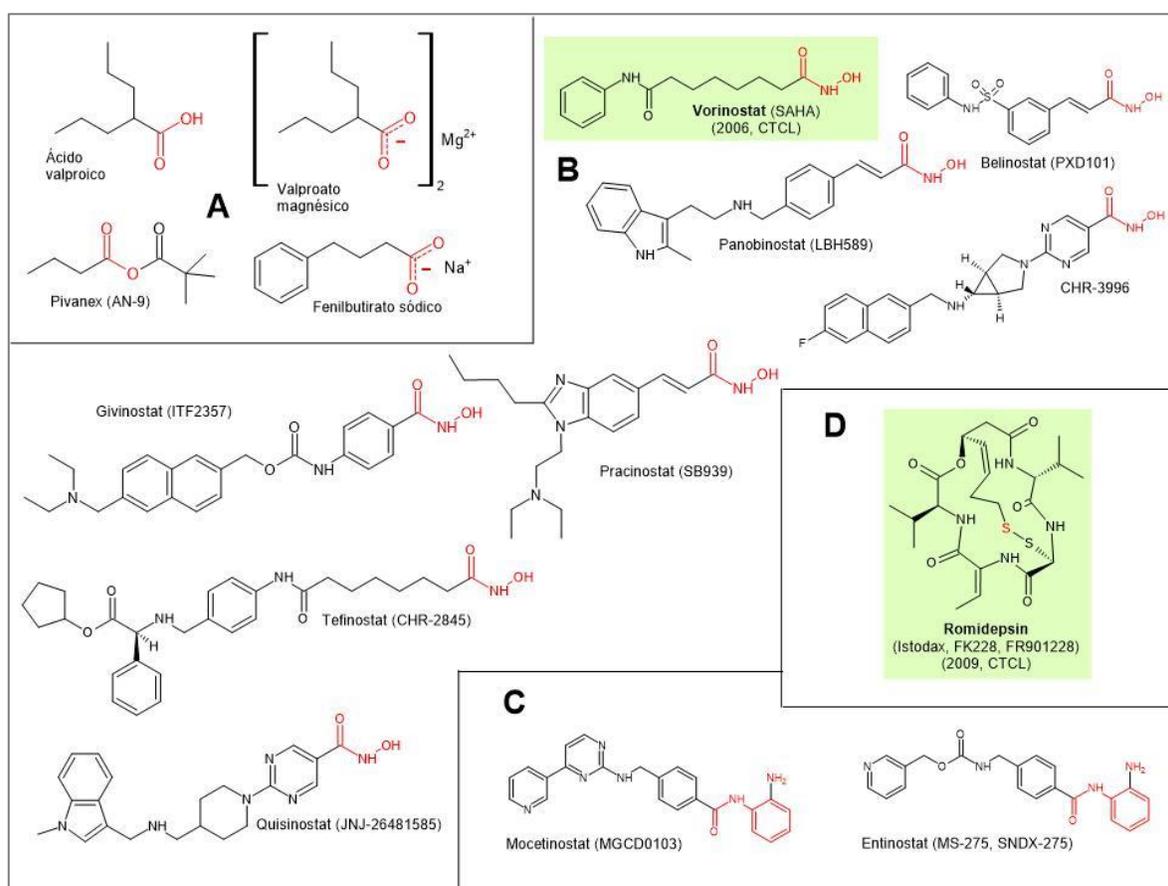


Figura 10. Inhibidores de HDAC en uso clínico (enmarcados en verde, con la fecha de aprobación y el uso) y en ensayos clínicos. Los grupos o ciclos de cierre y los grupos quelantes (A: carboxilo o carboxilato; B: hidroxamato o ácido hidroxámico; C: benzamida, D: tiol o sulfuro) están marcados en negro y rojo, respectivamente (Modificado de Nebbioso A, *et al*, 2012).

En el **grupo de los ácidos carboxílicos y sus sales** se encuentran inhibidores relativamente primitivos como los ácidos valproico y γ -fenilbutírico. También se incluye aquí el pivane, que es un anhídrido mixto precursor del ácido butírico. Todos ellos se encuentran en fases I y II, en muchos casos en terapias combinadas con inhibidores de DNMTs tales como azacitidina (Aza-CpD, N *et al*, 2018).

En el apartado de **los ácidos hidroxámicos** se encuentra el vorinostat (SAHA), que fue aprobado por la FDA estadounidense en 2006 para el tratamiento del linfoma cutáneo de células T (CTCL, de Cutaneous T-Cell Lymphoma). Desde entonces, este fármaco está en fases I y II (tanto en monoterapia como en terapia combinada, en particular con gemcitabina y el inhibidor proteosómico bortezomib) en múltiples tipos de cáncer, que abarcan el tratamiento de muchos tipos de tumores líquidos y sólidos. Un análogo quiral de SAHA como es el tefinostat (CHR-3996) está asimismo en fase I para el tratamiento de enfermedades hematológicas (Grant S, *et al*, 2007).

Dentro de los ácidos hidroxámicos se pueden distinguir distintos grupos separadores entre el grupo quelante y el grupo o ciclo exterior. Así, podemos destacar derivados del ácido benzoico como son givinostat (ITF2357), mocetinostat (MGCD0103) y entinostat (MS-275); derivados del ácido cinámico como panobinostat (LBH589), belinostat (PXD101) y pracinostat (SB939) y, por último, dos derivados del ácido pirimidín-5-carboxílico: el CHR-3996 y el quisinostat (SB939). Todos estos inhibidores están en fases I y II para el tratamiento de linfomas, diversos tipos de leucemias y tumores sólidos (Wieduwilt, M.J *et al*, 2019).

En el campo de **las benzamidas**, dos IHDAC se encuentran en fases I y II para el tratamiento de melanoma, mieloma, leucemias, linfomas de tipo Hodgkin y no-Hodgkin, intestino delgado y cáncer colorrectal, entre otros. Estos inhibidores son mocetinostat (MGCD0103) y entinostat (MS-275), ambos derivados del ácido benzoico en lo que al grupo separador se refiere (Connolly, R.M *et al*, 2017).

Si se considera **el grupo tiol o sulfuro** como grupo de unión al catión Zn^{2+} del centro activo de las HDAC de tipo I, II y IV, hay por el momento un solo representante, un depsipéptido bicíclico que se administra por vía intravenosa como disulfuro, que es reducido *in vivo* a dos grupos tiol o sulfuro. Este inhibidor es romidepsín, también conocido como isotodax o FK228. Hay que destacar que romidepsín fue aprobado por la FDA en 2009 para el tratamiento de CTCL (el mismo tipo de tumor cutáneo para el que fue probado vorinostat tres años antes). Asimismo, está en fases clínicas I y II como monoterapia o en terapia combinada para el tratamiento de los tipos de cáncer estudiados con los otros inhibidores, a los que hay que añadir otros órganos como páncreas, peritoneo, vejiga, riñón y esófago, entre otros (Barbarotta, L *et al*, 2015).

En cuanto a **inhibidores (o activadores) de sirtuinas**, los estudios preclínicos y clínicos han sido objeto de controversia debido a efectos indirectos y dificultades con los ensayos *in vitro* e *in vivo*. Así, los polifenoles que actúan como activadores de SIRT1 tales como la quercetina, y moléculas sintéticas como SRT1720, SRT2183 o SRT1460

generaron muchas expectativas que fueron posteriormente cuestionadas. No obstante, en la actualidad prosiguen los ensayos en quimioprevención y en oncología con el resveratrol, otra fitoalexina natural de naturaleza polifenólica capaz de activar SirT1 (Mahajan, S.S *et al*, 2014).

Finalmente, los fármacos epigenéticos que actúan como iHDACs han sido más aprobados por la FDA para el tratamiento de diferentes tipos de cáncer (mieloma múltiple, linfoma cutáneo de células T, etcétera);¹ no obstante, varios potenciales fármacos se encuentran en estudios preclínicos y clínicos (**Ver anexo: Tabla II**). Sin olvidar, que se postula sean administrados en combinación con otros agentes terapéuticos a fin de potenciar el efecto terapéutico y de reducir los efectos adversos.

d) Reacciones adversas a los distintos epifármacos durante la evaluación de su seguridad en el tratamiento del cáncer:

En primer lugar, se realizó el análisis de los distintos estudios que evaluaron la seguridad a los epifármacos Azacitidina (Vidaza®) y Decitabina (Dacogen®), que pertenecen a la familia de los inhibidores de las DNMTs. Los estudios analizados fueron “ensayos controlados aleatorizados” en pacientes adultos con leucemia mieloide aguda (acute myeloid leukemia; AML) que presentaron reacciones adversas a la monoterapia de los epifármacos, realizados entre 2015 y 2021.

En la **Tabla 4**, se presentan las características de los pacientes en cada uno de los estudios de seguridad a los epifármacos “Azacitidina y Decitabina”; todos estudios incluyeron pacientes con leucemia mieloide aguda, con un rango de edad entre 65 y 75 años. Además, se presenta la dosis administrada, las principales reacciones adversas y el país donde fue realizado el estudio. Entre los principales resultados, cabe destacar, que 2 de los 5 estudios fue desarrollado de manera multicéntrica/internacional (Seymour *et al*, 2017; Wei *et al*, 2019). El número de pacientes sumaron un total de 423 para Azacitidina y 39 para Decitabina, generando reacciones adversas clasificadas principalmente por “aparato/sistema”; anemia, neutropenia y trombocitopenia, que son problemas de tipo hematológico. Finalmente, de los 5 estudios, solamente 1 muestra la clasificación de las reacciones adversas por su grado de severidad, siendo el grado 3 las menos comunes (2%) (Huls *et al*, 2019).

Tabla 4. Características generales de pacientes tratados con iDNMTs.

Referencia	Epifármaco	País	Edad Promedio	Pacientes	Enfermedad	Dosis	Reacciones adversas
Huls <i>et al</i> , 2019	AZA	Países bajos, Bélgica	69 años	56	AML	50 mg/m ² sc por 5 días cada 4 semanas por 12 ciclos	Grado 0 (75%), Grado 1 (20%), Grado 2 (3%), Grado 3 (2%)
Seymour <i>et al</i> , 2017	AZA	Francia, Polonia, EUA, Bélgica, Corea, Reino Unido,	75 años	129	AML	Vía subcutánea 75 mg/m ² /día por 7 días Q28 días por, al menos, 6 ciclos	Anemia (15%), Neutropenia (22%), Trombocitopenia (26%), Neumonía (19%), Leucopenia (6%), Hipocalcemia (7%)

		Canadá, Italia, España, Alemania, Australia					
Wei <i>et al</i> , 2019	AZA	Inter- nacional	69 años	238	AML	CC-486 300 mg QD por 14 días, Mejor cuidado de apoyo 28-ciclos diarios)	Nausea (64%), Vómito (59%), Diarrea (49%), Neutropenia (41%), Trombocitopenia (23%), Anemia (14%), Infecciones (17%)
Jacob <i>et al</i> , 2015	DAC	India	65 años	15	AML	20 mg/m ² de 5 días a 4 semanas	Anemia (53%), Neutropenia (47%), Trombocitopenia (53%), Neutropenia febril (33%), Hipocalcemia (13%), Mucositis (27%), Fatiga (27%), Hipocalcemia (20%)
Park <i>et al</i> , 2016	DAC	Corea	73 años	24	AML	20 mg/m ² de 5 días a 4 semanas	Neutropenia (47%), Fiebre (33%), Fatiga (8%), Hipocalcemia (20%)

AZA = Azacitidina, DAC = Decitabina, SAE = Grado de severidad
AML= Leucemia mieloide aguda.

Por otro lado, en la **Tabla 5**, observamos las características de los pacientes tratados con los epifármacos "Vorinostat, Belinostat, Panobinostat y Romidepsina"; son utilizados para tratar distintos tipos de cáncer, como Carcinoma quístico adenoide, Linfoma periférico de células T, Mieloma múltiple o Linfoma cutáneo de células T, en pacientes con un rango de edad promedio entre 53 y 66 años de distintas partes del mundo, sobre todo de Estados Unidos. La dosis más comúnmente utilizada es de 1000 mg/m² por vía intravenosa en ciclos de 21 a 28 días, que ocasionaron en un mayor porcentaje reacciones adversas tales como náuseas, disminución del recuento de plaquetas, neutropenia, trombocitopenia y linfopenia. Finalmente, todos los estudios analizados muestran las reacciones adversas según la clasificación de órgano y sistema afectado (SOC), sin mencionar la clasificación de gravedad.

Tabla 5. Características generales de pacientes tratados con iHDACs.

Referencia	Epifármaco	País	Edad Promedio	Pacientes	Enfermedad	Dosis	Reacciones adversas
Goncalves <i>et al</i> , 2017	Vorinostat	Inter- nacional	53 años	30	ACC	400 mg diarios, ciclos de 28 días	Linfopenia (23%), Hipertensión (10%), Fatiga (10%), Cefalea (7%), Dolor bucal (7%), Evento tromboembólico (7%)
Tilburg <i>et al</i> , 2019	Vorinostat	Alemania	11 años	50	Tumor sólido recidivante, linfoma, leucemia	180mg/m ² /día con escaladas de dosis semanales de 50 mg/m ²	Disminución del recuento de plaquetas (74%), Fatiga (32%), Náuseas (30%), Diarrea (24%), Anemia (20%), Vómitos (20%)

O'Connor <i>et al</i> , 2015	Belinostat	Inter-nacional	64 años	129	PTCL	1.000 mg/m ² , 87,6 % en el objetivo	Náuseas (42%), Vómitos (27%), Fatiga (37%), Estreñimiento (23%), Pirexia (35%), Diarrea (23%)
Foss <i>et al</i> , 2015	Belinostat	Inter-nacional	64 años	53	PTCL	1,000 mg/m ² /d IV d 1-5 cada 21 días	Náuseas (67%), Fatiga (33%), Estreñimiento (38%), Vómitos (25%), Pirexia (25%), Mareos (21%)
Puvvada <i>et al</i> , 2017	Belinostat	EUA	66 años	5	PTCL	1,000 mg/m ² IV d 1-5 cada 21 días por dos ciclos	Náuseas (80%), Trombocitopenia (60%), Dolor (60%), Edema (40%), Creatinina elevada (40%), Neuropatía (40%)
Agarwal <i>et al</i> , 2016	Belinostat	EUA	55 años	18	PTCL	1,000 mg/m ² /d IV d 1-5 cada 21 días	Náuseas (67%), Vómitos (39%), Diarrea (6%), Fatiga (50%), Espasmos musculares (22%), Insomnio (11%)
Chari <i>et al</i> , 2015	Panobinostat	EUA	64 años	20	MM	20 mg	Neutropenia (55%), Trombocitopenia (40%), Anemia (5%)
Berdeja <i>et al</i> , 2015	Panobinostat	Inter-nacional	66 años	42	MM	20-30 mg	Trombocitopenia (38%), Neutropenia (21%), Anemia (9%), Leucopenia (7%), Fatiga (11%), Hipertensión (9%), Diarrea (7%)
Kim <i>et al</i> , 2015	Romidepsina	EUA	56 años	96	CTCL	14mg/m ² por vía intravenosa durante 4 h en los días 1, 8 y 15 de hasta seis ciclos de 28 días	Nauseas (56%), Vómito (28%), Anorexia (20%), Trombocitopenia (15%), Diarrea (14%)

ACC= Carcinoma quístico adenoide; PTCL= Linfoma periférico de células T; MM= Mieloma múltiple; CTCL= Linfoma cutáneo de células T.

En resumen, las principales reacciones adversas que se reportan en los distintos estudios que realizan la evaluación de la seguridad de los epifármacos en el tratamiento del cáncer son hematológicas y gastrointestinales: Azacitidina y decitibina principalmente anemia (15-53%), neutropenia (22-27%) y trombocitopenia (23-53%); Vorinostat, leucopenia (23%) y trombocitopenia (74%); Romidepsina, náuseas (56%) y vómito (28%); Belinostat, náuseas (42-80%) y Vómitos (20-25%); Panobinostat, neutropenia (21-55%) y trombocitopenia (38-55%).

5.2. IDENTIFICACIÓN LAS REACCIONES ADVERSAS A EPIFÁRMACOS EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER, MEDIANTE PLATAFORMAS COMO “VIGIACCESS”, “DRUGS” O “MICROMEDEX”

Utilizando la plataforma o base de datos VigiAccess, identificamos y caracterizamos las reacciones adversas de los epifármacos para el tratamiento del cáncer. En la **Tabla 6** podemos observar las reacciones adversas de Azacitidina (Vidaza®), Decitabina (Dacogen®), Vorinostat (SAHA, Zolinza®), Romidepsina (FK228, Istodax®), Belinostat (PDX-101, Beleodaq ®) Panobinostat (LBH-589, Farydaq®) y Chidamide (Epidaza®) clasificadas por su frecuencia en población, sexo, edad y año.

Tabla 6. Frecuencia de aparición de las reacciones adversas a epifármacos en función del tipo de población, sexo, edad y año.

Epifármaco		Azacitidina	Decitabina	Vorinostat	Romidepsina	Belinostat	Panobinostat
Población	África	0%	0%	---	---	---	---
	América	34%	32%	85%	58%	80%	50%
	Asia	29%	58%	9%	13%	---	34%
	Europa	34%	10%	5%	26%	20%	16%
	Oceanía	3%	0%	1%	3%	---	0%
Sexo	Femenino	34%	35%	37%	39%	39%	38%
	Masculino	56%	54%	44%	45%	49%	45%
	Desconocido	10%	11%	18%	16%	12%	17%
Edad	0-23 meses	0%	0%	2%	---	---	---
	2-17 años	0%	2%	8%	0%	---	2%
	18-44 años	3%	7%	9%	8%	8%	2%
	45-74 años	46%	52%	44%	43%	53%	44%
	Más de 75 años	27%	22%	9%	11%	11%	13%
	Desconocido	22%	17%	28%	37%	29%	39%
Año	1978 – 2007	0%	0%	0%	---	---	---
	2008 – 2015	37%	33%	73%	28%	24%	18%
	2016 – 2023	62%	69%	26%	72%	77%	80%

*Información obtenida en marzo de 2023 de la plataforma Vigiaccess.

En los epifármacos clasificados como inhibidores de la DNMTs Podemos observar que los efectos adversos más frecuentes a Decitabina son en la población asiática (58%), población masculina (54%), población de entre 45-74 años (52%) y que la mayor cantidad de reportes se realizó entre el 2016 y el 2023 (69%), mientras que, al comparar con la Azacitidina (primer epifármaco), son más frecuentes en las poblaciones americana y europea (34%), población masculina (56%), población de entre 45-74 años (46%) y la mayor cantidad de reportes de entre el 2016 y el 2023 (62%). Interesantemente, ambos epifármacos solamente comparten una frecuencia alta de reacciones adversas con todos los epifármacos en la población masculina (variable del sexo).

Por otro lado, los epifármacos clasificados como inhibidores de la HDACs que muestran información limitada es solamente Belinostat. Belinostat presenta que las

reacciones adversas esta presentes en la población americana y europea. Estos resultados sugieren que las poblaciones que no son reportadas con reacciones adversas pueden no estar consumiendo o utilizado dichos epifármacos para el tratamiento del cáncer. Además, Romidepsina, Belinostat y Panobinostat muestran que más del 70% de sus reacciones adversas se presentaron desde el 2016 a la fecha, indicando que son epifármacos de reciente uso en la práctica clínica.

Por otra parte, utilizando las plataformas “Drugs” y “Micromedex” realizamos un análisis más específico en cuanto a cuáles son las reacciones adversas que se presentan con la administración de cada epifármaco. En la **Tabla 7** se muestran las RAM que presentan el mayor porcentaje de reportes clasificados por la clase de órgano/sistema afectado (SOC), que fueron obtenidas de la base de datos “Drugs”.

Tabla 7. Frecuencia de RAM por clasificación SOC/frecuencia.

Azacitidina	Decitabina	Vorinostat	Romidepsina	Belinostat	Panobinostat
Gastrointestinal: Náuseas (71%), vómitos (54%), estreñimiento (50%).	Hematológico: Neutropenia (90%), trombocitopenia (89%), anemia (68%).	Gastrointestinal: Diarrea (45%), náuseas (37%), sequedad de boca (16%).	Gastrointestinal: Náuseas (86%), vómitos (52%), estreñimiento (40%).	Hematológico: Anemia (32%), trombocitopenia (16%).	Gastrointestinal: Diarrea (68%), náuseas (36%), vómitos (26%).
Hematológico: Trombocitopenia (70%), anemia (70%), neutropenia (66%).	Gastrointestinal: Náuseas (42%), estreñimiento (35%), diarrea (34%).	Hematológico: Trombocitopenia (26%), anemia (13%).	Hematológico: Anemia (72%), neutropenia (66%), leucopenia (46%).	Cardiovascular: Edema periférico (20%), QT prolongado (11%), hipotensión (10%).	Cardiovascular: Anomalías de la onda T (40%), depresión del segmento ST (22%), arritmia (12%).
Otras: Pirexia (52%), fatiga (24%), dolor torácico (16%).	Respiratorio: Tos (40%), neumonía (24%), faringitis (16%).	Dermatológico: Alopecia (16%), prurito (12%).	Cardiovascular: Cambios en la onda ST-T en el ECG (63%), hipotensión (23%).	Dermatológico: Erupción cutánea (20%), prurito (16%).	Hematológico: Trombocitopenia (97%), linfopenia (82%), leucopenia (81%).
Sitio de administración: Eritema (43%), dolor (23%), hematoma (14%).	Otras: Pirexia (53%), edema periférico (25%), edema (18%).	Sistema nervioso: Disgeusia (23%), escalofríos (11%), dolor de cabeza (10%).	Metabólico: Anorexia (54%), hipocalcemia (52%), hiperglucemia (51%).	Gastrointestinal: Náuseas (43%), vómitos (29%), estreñimiento (23%).	Inmunológico: Infecciones graves (31%).
Dermatológico: Equimosis (31%), petequias (24%), eritema (17%).	Metabólico: Hiperglucemia (33%), hipoalbuminemia (24%), hipomagnesemia (24%).	Respiratorio: Tos (11%), infección de las vías respiratorias superiores (11%).	Sistema nervioso: Disgeusia (40%), cefalea (34%).	Metabólico: Hipopotasemia (12%).	Metabólico: Hipocalcemia (67%), hipoalbuminemia (63%), hipofosfatemia (63%).

Cabe destacar que las RAM clasificados por la clase de órgano/sistema afectado (SOC) con el mayor porcentaje de reportes para los epifármacos denominados inhibidores de la DNMTs (Azacitidina y Decitabina) son hematológicas y gastrointestinales; ejemplos, neutropenia (69-90%) y náuseas (42-71%). Estos resultados son comparables con los porcentajes de reportes para los epifármacos denominados inhibidores de la HDACs (Vorinostat y Romidepsina) que presentan RAM gastrointestinales (náuseas 37-86%) y hematológicas (anemia 13-72%), pero son resultados distintos a los mostrados para otros epifármacos de la familia de HDACs (Belinostat y Panobinostat), que presentan RAM cardiovasculares; ejemplos, edema periférico (20%) y anomalías de la onda T (40%), respectivamente. En resumen, podemos destacar: (1) Las reacciones adversas del tipo hematológicas y gastrointestinales se presentan en todos los epifármacos de forma frecuente; (2)

La reacción adversa que más comparten los epifármacos denominados DNMTs es la fiebre o pirexia (independientemente de las hematológicas y gastrointestinales); (3) Las reacciones adversas que más comparten los epifármacos denominados HDACs son cardiovasculares y metabólicos (Belinostat, Romidepsina y Panobinostat) y dermatológicas (Vorinostat, Belinostat y Panobinostat).

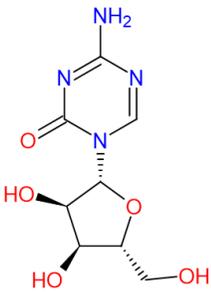
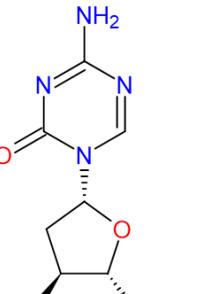
Tabla 8. Frecuencia de RAM por clasificación de severidad (intensidad) de la manifestación clínica.

Azacitidina	Decitabina	Vorinostat	Romidepsina	Belinostat	Panobinostat
Hematológico, grado 3 o 4: anemia (4-33%), neutropenia (6-13%), Leucopenia (15%).	Hematológico, grado 3 o 4: anemia (31-82%), neutropenia (20-68%),	Hematológico, grado 3 o 4: anemia (2.3%), trombocitopenia (5.8%)	Hematológico, grado 3 o 4: anemia (3-16%), leucopenia (22%), neutropenia (4-27%).	Hematológico, grado 3 o 4: anemia (11%), neutropenia, (7%).	Hematológico, grado 3 o 4: anemia (18%), leucopenia (23%), neutropenia (34%).
Cardiovascular, grado 3 o 4: fibrilación auricular (5%), infarto cardiorrespiratorio (5%), insuficiencia cardíaca (5%).	Inmunológico, grado 3 o 4: bacteriemia (5%), choque Séptico (11%).	Respiratorios, grado 3 o 4: neumonía (4.7%).	Cardiovascular, grado 3 o 4: arritmia supraventricular (6%), arritmia ventricular (4%).	Cardiovascular, grado 3 o 4: prolongado intervalo QT (11%).	Gastrointestinal, grado 3 o 4: Diarrea (68%)
Inmunológico, grado 3 o 4: Choque Séptico (5%).	Respiratorios, grado 3 o 4: neumonía (20-22%), edema (6%).	Dermatológico, grado 3 o 4: carcinoma epidérmico escamoso (3.5%).	Hepático, grado 3 o 4: reactivación de hepatitis vital tipo B (1%).	Inmunológico, grado 3 o 4: Choque Séptico (2%).	Cardiovascular, grado 3 o 4: hemorragia (4%).

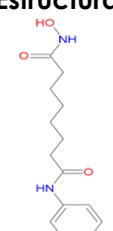
Finalmente, en la **Tabla 8** se muestran las RAM que presentan el mayor porcentaje de reportes clasificados por la severidad (intensidad) de la manifestación clínica, que fueron obtenidas de la base de datos "Micromedex". Es interesante, que las reacciones adversas del tipo hematológicas de grado 3 o 4 se presentan en todos los epifármacos de forma frecuente; por ejemplo, anemia entre el 2.3 al 80% (siendo más alta la frecuencia en uno de los inhibidores de DNMTs: decitabina en más del 30%). Además, las reacciones adversas del tipo cardiovasculares de grado 3 o 4 se presentan en 3 de los 4 epifármacos denominados inhibidores HDACs (Belinostat, Romidepsina y Panobinostat); por ejemplo, arritmia supraventricular (6%), prolongado intervalo QT (11%) y hemorragia (4%), respectivamente. Por lo anterior, las reacciones adversas de los distintos epifármacos que se clasifican por la severidad (intensidad) como severas o graves (asociadas al grado 3 y 4), más que hematológicas y gastrointestinales, son hematológicas y cardiovasculares.

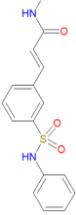
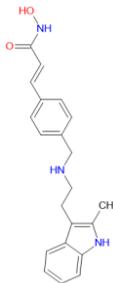
5.3. RELACIÓN TEÓRICA ENTRE LAS REACCIONES ADVERSAS Y ESTRUCTURA/MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS DISTINTOS EPIFÁRMACOS EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER

a) iDNMTs: análogos de nucleósidos.

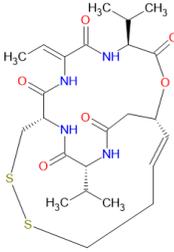
AZACITIDINA (VIDAZA®)	<p>Estructura:</p> 	<p>Nombre genérico: Azacitidina Nombre IUPAC: 4-amino-1-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)oxolan-2-il]-1,2-dihidro-1,3,5-triazin-2-ona Mecanismo de acción: Puede inducir actividad antineoplásica mediante la inhibición de la ADN metiltransferasa y mediante la incorporación en el ARN y el ADN (se incorpora al ARN en mayor medida que al ADN). Reacciones adversas: <i>Literatura científica:</i> Náusea (64%), Vómito (59%), Neutropenia (22-41%). <i>Bases de datos:</i> -GENERALES: Poblaciones americana y europea (34%), población masculina (56%), población de entre 45-74 años (46%) y la mayor cantidad de reportes de entre el 2016 y el 2023 (62%). --ORGANO/APARATO: Gastrointestinales (Náuseas 71%, vómitos 54%); Hematológico (Trombocitopenia 70%, anemia 70%). --SEVERIDAD (grado 3 o 4): Hematológico (anemia 4-33%, neutropenia 6-13%); Cardiovascular (fibrilación auricular 5 %, infarto cardiorrespiratorio 5 %).</p>
DECITABINA (DACOGEN®)	<p>Estructura:</p> 	<p>Nombre genérico: Decitabina Nombre IUPAC: 4-amino-1-[(2R,4S,5R)-4-hidroxi-5-(hidroximetil)oxolan-2-il]-1,2-dihidro-1,3,5-triazin-2-ona Mecanismo de acción: Una vez incorporada al DNA, la decitabina es reconocida como sustrato por las enzimas DNMTs, específicamente DNMT1, pero debido a la presencia de un átomo N5 en lugar de C5, atrapa la DNMT a través de la formación irreversible de un enlace covalente. Reacciones adversas: <i>Literatura científica:</i> Anemia (53%), Trombocitopenia (53%), Neutropenia (47%). <i>Bases de datos:</i> -GENERALES: Población asiática (58%), población masculina (54%), población de entre 45-74 años (52%) y que la mayor cantidad de reportes se realizó entre el 2016 y el 2023 (69%). --ORGANO/APARATO: Hematológico (Neutropenia 90%, trombocitopenia 89%); Gastrointestinal (Náuseas 42%, estreñimiento 35%). --SEVERIDAD (grado 3 o 4): Hematológico (anemia 31-82%, neutropenia 20-68%); Inmunológico (bacteriemia 5 %, choque Séptico 11%).</p>

b) iHDAC: Hidroxamato o ácido hidroxámico.

VORINOSTAT (SAHA, ZOLINZA®)	<p>Estructura:</p> 	<p>Nombre genérico: Vorinostat Nombre IUPAC: N-hidroxi-N'-feniloctanodiamida Mecanismo de acción: Inhibe la actividad enzimática de las histonas desacetilasas HDAC1, HDAC2 y HDAC3 (Clase I) y HDAC6 (Clase II). Estas enzimas catalizan la eliminación de grupos acetilo de los residuos de lisina de las proteínas histonas. Reacciones adversas: <i>Literatura científica:</i> Leucopenia (23%) y trombocitopenia (74%). <i>Bases de datos:</i> -GENERALES: Población americana (85%), población masculina (44%), población de entre 45-74 años (44%) y que la mayor cantidad de reportes se realizó entre el 2008 y el 2015 (73%). --ORGANO/APARATO: Gastrointestinal (Diarrea 45%, náuseas 37%); Hematológico (Trombocitopenia 26%, anemia 13%). --SEVERIDAD (grado 3 o 4): Hematológico (anemia 2.3%, trombocitopenia 5.8%).</p>
-----------------------------	---	---

BELINOSTAT (PDX-101, BELEODAQ®)	Estructura: 	<p>Nombre genérico: Belinostat Nombre IUPAC: (2E)-N-hidroxi-3-[3-(fenilsulfamoil)fenil]prop-2-enamida Mecanismo de acción: Inhibe la actividad de la HDAC, por lo que evita la eliminación de los grupos acetilo de los residuos de lisina de las histonas y algunas proteínas no histonas. Reacciones adversas: <i>Literatura científica:</i> náuseas (42-80%), Vómitos (20-25%), trombocitopenia (60%). <i>Bases de datos:</i> -GENERALES: Población americana (80%), población masculina (49%), población de entre 45-74 años (49%) y que la mayor cantidad de reportes se realizó entre el 2016 y el 2023 (77%). -ORGANO/APARATO: Hematológico (Anemia 32%, trombocitopenia 16%); Cardiovascular (Edema periférico 20%, QT prolongado 11%). --SEVERIDAD (grado 3 o 4): Hematológico (anemia 11%, neutropenia 7%); Cardiovascular (prolongado intervalo QT 11%).</p>
PANOBINOSTAT (LBH-589, FARYDAQ®)	Estructura: 	<p>Nombre genérico: Panobinostat Nombre IUPAC: (2E)-N-hidroxi-3-[4-({[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino}metil)fenil]prop-2-enamida Mecanismo de acción: Inhibe las proteínas de clase I (HDAC 1, 2, 3, 8), clase II (HDAC 4, 5, 6, 7, 9, 10) y clase IV (HDAC 11). Reacciones adversas: <i>Literatura científica:</i> neutropenia (21-55%) y trombocitopenia (38-55%). <i>Bases de datos:</i> -GENERALES: Población americana (50%), población masculina (45%), población de entre 45-74 años (45%) y que la mayor cantidad de reportes se realizó entre el 2016 y el 2023 (80%). -ORGANO/APARATO: Gastrointestinal (Diarrea 68%, náuseas 36%); Cardiovascular (Anomalías de la onda T 40%), depresión del segmento ST 22%). --SEVERIDAD (grado 3 o 4): Hematológico (anemia 18%, leucopenia 23%); Gastrointestinal (Diarrea 68%).</p>

c) iHDAC: Tiol o sulfuro

ROMIDEPSINA (FK228, ISTODAX®)	Estructura: 	<p>Nombre genérico: Romidepsina Nombre IUPAC: (1S,4S,7Z,10S,16E,21R)-7-etilideno-4,21-bis(propan-2-il)-2-oxa-12,13-ditia-5,8,20,23-tetraazabicyclo [8.7.6]tricos-16-ene-3,6,9,19,22-pentone Mecanismo de acción: Es un profármaco que se activa una vez absorbido por la célula. El metabolito activo tiene un grupo tiol libre, que interactúa con los iones de zinc en el sitio activo de las enzimas HDAC de clase 1 y 2, lo que resulta en la inhibición de su actividad enzimática. Reacciones adversas: <i>Literatura científica:</i> náuseas (56%) y vómito (28%). <i>Bases de datos:</i> -GENERALES: Población americana (58%), población masculina (45%), población de entre 45-74 años (43%) y que la mayor cantidad de reportes se realizó entre el 2016 y el 2023 (72%). -ORGANO/APARATO: Gastrointestinal (Náuseas 86%, vómitos 52%); Hematológico (Anemia 72%, neutropenia 66%). --SEVERIDAD (grado 3 o 4): Hematológico (anemia 3-16%, leucopenia 22%); Cardiovascular (arritmia supraventricular 6%, arritmia ventricular 4%).</p>
--------------------------------------	---	--

6. DISCUSIÓN

En las últimas dos décadas, hemos sido testigos de grandes avances en la comprensión del impacto del epigenoma en los procesos carcinogénicos, que independientemente del agente etiológico y tipo de cáncer; las alteraciones epigenéticas afectan múltiples mecanismos moleculares y celulares, como la expresión de oncogenes/supresores de tumores y vías de señalización que resultan en proliferación, diseminación y metástasis de células cancerígenas.

Actualmente, continua en aumento el interés de laboratorios académicos, centros de investigación y empresas farmacéuticas por el diseño y desarrollo de innovadores fármacos dirigidos contra proteínas específicas de procesos epigenéticos que están alterados en la carcinogénesis; los denominados moduladores epigenéticos o "epifármacos". Sin embargo, es necesario contemplar que tanto los profesionales de la salud como autoridades poseen experiencia y conocimiento limitados, principalmente en el perfil de seguridad y/o riesgo asociado a las posibles reacciones adversas. Hasta donde sabemos, este es uno de los primeros estudios de revisión bibliográfico, narrativo y descriptivo sobre las potenciales reacciones adversas de los distintos epifármacos (estructura y su mecanismo de acción) en el tratamiento del cáncer, realizado en bases de datos científicas especializadas.

En primer lugar, el presente trabajo permitió la recopilación de bibliografía científica actualizada para clasificar a los distintos epifármacos por estructura y su mecanismo de acción. Nuestros resultados muestran que los distintos epifármacos en estudios preclínicos, clínicos y/o aprobado para el tratamiento de pacientes con cáncer se clasifican por su mecanismo de acción en epifármacos que inhiben la metilación del DNA (iDNMTs) y epifármacos que inhiben la desacetilación de histonas (iHDACs). En ambos casos, procesos epigenéticos que están alterados en el cáncer son modulados por la inhibición de enzimas relacionadas con marcas del silenciamiento de genes supresores de tumor, resultando en un aumento en la expresión de proteínas con acción apoptótica (Das A et al, 2020; Rugo H et al, 2020; Khushboo Agrawal et al, 2018; Takahiro Sato et, 2017; Tomas Eckschlager, Johana Plch, Marie Stiborova and Jan Hrabeta , 2017; Kelly N. Hassell et al, 2019).

Varios estudios previos de revisión analizados presentan información sobre la clasificación de epifármacos por su mecanismo de acción, que nos obligan a realizar varias reflexiones al respecto: 1) Son necesarios estudios para evaluar la eficacia y seguridad de posibles combinaciones entre estos epifármacos (Groh T et al, 2015); 2) Existe una larga lista de procesos epigenéticos alterados en cáncer, como la metilación específica de histonas, los complejos remodeladores del cromatina y los microARNs que continúan siendo un potencial blanco terapéutico para el desarrollo de otros epifármacos (Hanly DJ et al, 2018; Huang P-H et al, 2011; Li G et al, 2011); 3) ¿Qué epifármaco es más eficaz y seguro en los alguno de los distintos tipo de cáncer? (Mlambo T et la, 2018; Ahuja N et al, 2014); 4) Aunque los resultados actuales sean prometedores, son necesarios grandes estudios clínicos multicéntricos para los epifármacos en desarrollo y/o estudios de metaanálisis para epifármacos aprobados y comercializados que pueden determinar con mayor evidencia científica la seguridad y eficacia de los epifármacos. (He P, et al. 2017; Zhang R, et al. 2021)

Por lo anterior, el análisis de la clasificación del mecanismo de acción de los distintos epifármacos fue complementado con la subclasificación de estructura química, específicamente entre los epifármacos aprobados. Nuestros resultados muestran que los inhibidores de DNMTs se pueden subclasificar en análogos de nucleósidos e inhibidores no covalentes. Interesantemente, los 2 únicos epifármacos aprobados como iDNMTs pertenecen a la familia de análogos

nucleósidos: Azacitidina (Vidaza®) y decitabina (Dacogen®), mientras que no existen hasta el momento iDNMTs de la familia de inhibidores no covalentes aprobados para el tratamiento del cáncer. En el caso de los epifármacos del tipo inhibidores de HDACs aprobados, se podrían subclasificar en relación con su estructura química: ácidos hidroxámicos (vorinostat; Zolinza®), ácidos hidroxámicos modificados con derivados del ácido cinámico (panobinostat; Farydaq® y belinostat; Beleodaq®), los derivados con grupo tiol o sulfuro (romidepsín; Istodax®), y las benzamidas (Chidamide (Epidaza®). Sin embargo, el subgrupo de iHDACs denominado inhibidores/activadores de sirtuinas (compuestos fenólicos; resveratrol y quercetina) continúan sin ser aprobados. Estudios previos sugieren que la caracterización de las estructuras químicas de cada uno de los epifármacos permite el análisis de diferencias entre ellos, más que a nivel de mecanismo de acción, para determinar diferencias farmacocinéticas, toxicológicas y/o seguridad de los distintos iDNMTs y/o iHDACs. Sin olvidar, que el conocimiento de la estructura química podría ser utilizado en el descubrimiento y desarrollo de potenciales epifármacos mediante el “docking molecular”. (Prado-Romero et al, 2021; Prachayasittikul V et al, 2017; Altucci L et al, 2016)

En segundo lugar, el presente trabajo permitió la recopilación de bibliografía científica actualizada para identificar las reacciones adversas a los distintos epifármacos, que se presentan durante la evaluación de su seguridad en el tratamiento del cáncer. Nuestros resultados muestran que los epifármacos Azacitidina (Vidaza®) y decitabina (Dacogen®), durante la evaluación de su seguridad en distintos estudios clínico de tipo “ensayo controlados aleatorizados” en pacientes con leucemia mieloide aguda (edad entre 65 y 75 años), presentaron principalmente reacciones adversas hematológicas (anemia, neutropenia y trombocitopenia), que podrían ser clasificadas como tipo A [“AUGMENTED”; reacciones dependientes de la dosis y bastante predecibles, que suelen asociarse al aumento del efecto farmacológico primario del medicamento] (Huls et al, 2019; Seymour et al, 2017; Wei et al, 2019; Jacob et al, 2015; Park et al, 2016). Estos resultados recopilados y analizados en el presente estudio permiten sugerir que se han llevado a cabo pocos ensayos clínicos, incluso revisiones sistemáticas o estudios de metaanálisis para comparar la eficacia y los eventos adversos; resultando en una controversia a la hora de la selección/prescripción clínica entre Azacitidina y Decitabina en el tratamiento de leucemia mieloide aguda (Almasri J, et al, 2018). Jiale Ma y colaboradores (2021) realizaron el único estudio tipo metaanálisis para comparar la eficacia y seguridad de ambos epifármacos de la familia de iDNMTs en pacientes con AML, mediante una búsqueda de la literatura en base de datos electrónicas (Google Scholar, Embase, Ovid, y PubMed). Entre sus resultados destacados, muestran que de 187 estudios/artículos encontrados en las bases de datos, solamente 8 estudio permitieron comparar la eficacia y efectos secundarios entre ambos epifármacos; Decitabina es más eficaz, mientras Azacitidina presenta menos riesgo de efectos adversos.

Por otra parte, nuestros resultados muestran que los epifármacos de la familia de inhibidores de HDAC durante la evaluación de su seguridad en distintos estudios clínico de tipo “ensayo controlados aleatorizados” en pacientes con diversos tipos de cáncer (edad entre 53 y 63 años), presentaron principalmente reacciones

adversas gastrointestinales y hematológicas (Goncalves et al, 2017; Tilburg et al, 2019; O'Connor et al, 2015; Foss et al, 2015; Puvvada et al, 2017; Agarwal et al, 2016; Chari et al, 2015; Berdeja et al, 2015; Kim et al, 2015). Estos resultados recopilados y analizados en el presente estudio permiten sugerir que cada uno de los iHDAC puede causar reacciones adversas distintas, independientemente de la indicación terapéutica (tipo de cáncer) o la subclasificación por estructura química. Por ejemplo: 1) Vorinostat (SAHA, Zolinza®) y Romidepsina (FK228, Istodax®) que son utilizados para el tratamiento del linfoma cutáneo de células T se asocian con reacciones adversas hematológicas (Linfopenia en 23% y disminución del recuento de plaquetas en 74%) para Vorinostat, mientras que Romidepsina se asocia a reacciones adversas gastrointestinales (Nauseas en 56% y Vómito en 28%), 2) Los epifármacos del tipo iHDAC de la subfamilia de derivados del ácido cinámico (panobinostat; Farydaq® y belinostat; Beleodaq®) también cuentan con reportes de reacciones adversas distintas; gastrointestinales (Náuseas en 67% y Vómitos en 39%) con belinostat, mientras que panobinostat se asocia con reacciones adversas hematológicas (Neutropenia en 55% y Trombocitopenia en 40%). En previos estudios, varios autores proponen una reflexión más amplia para explicar la diversidad de reacciones adversas por los epifármacos iHDAC, por ejemplo, la población participante en cada estudio fue principalmente de Europa y América (sin tomar en cuenta población asiática o africana), así como, las reacciones adversas en pocos estudios fueron reportadas por la clasificación de gravedad (Allen P et al, 2018; Liu J et al, 2016).

Finalmente, en el presente trabajo realizamos una búsqueda complementaria para la identificación y caracterización de las reacciones adversas a epifármacos mediante bases de datos específicas (ejemplo; "Drugs", "Micromedex" y "Vigiaccess"). Entre los resultados más interesantes que encontramos al utilizar la base de datos "Vigiaccess" es que todos los epifármacos (iDNMT y/o iHDAC) tiene una frecuencia más alta de reacciones adversas en la población masculina, la población de edad adulta (45 a 75 años) y en la población americana (interesantemente no se cuenta con reportes en población africana). Además, nuestros resultados de la revisión efectuada con las bases de datos "Drugs" muestran que las notificaciones de reacciones adversas por la clase de órgano/sistema afectado (SOC) con el mayor porcentaje de reportes para los epifármacos denominados inhibidores de la DNMTs (Azacitidina y Decitabina) son hematológicas y gastrointestinales; ejemplos, neutropenia (69-90%) y náuseas (42-71%). Estos resultados son comparables con los porcentajes de reportes para los epifármacos denominados inhibidores de la HDACs (Vorinostat y Romidepsina) que presentan RAM gastrointestinales (náuseas 37-86%) y hematológicas (anemia 13-72%), pero son resultados distintos a los mostrados para otros epifármacos de la familia de HDACs (Belinostat y Panobinostat), que presentan RAM cardiovasculares; ejemplos, edema periférico (20%) y anomalías de la onda T (40%), respectivamente. Estos resultados recopilados y analizados en el presente estudio permiten sugerir que existe concordancia entre las reacciones adversas a los epifármacos reportadas en las distintas bases de datos. Sin embargo, otros autores reportan reflexiones diversas. Diaz-Carrasco et al, 2018, reflexiona que los resultados obtenidos en base de datos deben interpretarse con cautela y bajo el contexto de información que sirva como punto de partida para la identificación, clasificación y

evaluación de las reacciones adversas a los fármacos oncológicos clásicos y nuevos. Ambrosiani et al, 2018, menciona que los resultados presentados en las bases de datos sobre reacciones adversas tienen limitaciones en su valor epidemiológico (la presencia de informes de literatura anteriores que se solapan o duplicar), pero podría ser utilizados para generar o confirmar una alarma o alerta de reacción adversa a distintos fármacos. Shankar P et al, 2016, menciona que el uso de bases de datos permite a los distintos profesionales de la salud obtener información práctica con el potencial de influir en la prescripción y el uso de fármacos, reforzar los programas de reportes de reacciones adversas y promover el uso racional de los fármacos (Shankar et al, 2016).

7. CONCLUSIONES

Las reacciones adversas que se reportan en la literatura científica y bases de datos por el uso de epifármacos durante el tratamiento del cáncer, presentan características similares por frecuencia según la clasificación órgano/sistema y severidad (intensidad) a nivel gastrointestinales, hematológicas y cardiovasculares, incluso son más frecuentes en la población del continente americano, población masculina, población de entre 45-74 años. Sin embargo, es posible identificar diferencias entre las reacciones adversas cuando agrupamos a los epifármacos para el tratamiento del cáncer por su mecanismo de acción/estructura.

Los estudios preclínicos y clínicos citados anteriormente demuestran que diversos epifármacos se han utilizado en diferentes tipos de cáncer, destacando:

- Solamente 6 epifármacos fueron recientemente aprobados para su producción y comercialización por instancias reguladores a nivel internacional (FDA) y/o nacional (COFEPRIS): Azacitidina y Decitabina, Vorinostat, Romidepsina, Belinostat, Panobinostat, Chidamide.
- Los distintos epifármacos están indicados para el tratamiento de cáncer tipo hematológicos y no solidos: Síndrome mielodisplástico, Linfoma cutáneo de células T, Linfoma de células T periféricas y Mieloma múltiple.
- Los distintos epifármacos se pueden clasificar por su mecanismo de acción y subclasificar por su estructura química: Los inhibidores de DNMTs se podrían agrupar en análogos de nucleósidos (Azacitidina, Decitabina), e inhibidores no covalentes. Mientras, los inhibidores de HDACs se agrupan en ácidos hidroxámicos (vorinostat), ácidos hidroxámicos modificados con derivados del ácido cinámico (panobinostat y belinostat), los derivados con grupo tiol o sulfuro (romidepsina).
- Las principales reacciones adversas que se presentan durante la evaluación de su seguridad en el tratamiento del cáncer son hematológicas y gastrointestinales: Azacitidina y decitibina principalmente anemia (15-53%), neutropenia (22-27%) y trombocitopenia (23-53%); Vorinostat, leucopenia (23%) y trombocitopenia (74%); Romidepsina, náuseas (56%) y vómito (28%); Belinostat, náuseas (42-80%) y Vómitos (20-25%); Panobinostat, neutropenia (21-55%) y trombocitopenia (38-55%).

Por otro lado, las reacciones adversas a los distintos epifármacos que se reportan en bases permiten complementar la información presente en la literatura:

- Se presentan con más frecuencia en la población masculina, la población de 45 a 75 años y en la población americana (interesantemente no se cuenta con reportes en población africana). Sin embargo, los epifármacos clasificados como inhibidores de la HDACs presentan más del 50% de sus reacciones adversas en la población americana, mientras los inhibidores de las DNMTs presentan una distribución más homogénea entre la población americana, asiática y europea.
- Las reacciones adversas por su clasificación órgano/sistema afectado (SOC) con el mayor porcentaje de reportes son hematológicas, gastrointestinales y cardiovasculares. Sin embargo, para los epifármacos denominados inhibidores de la DNMTs (Azacitidina y Decitabina) e algunos inhibidores de la HDACs (Vorinostat y Romidepsina) son hematológicas y gastrointestinales, mientras para otros inhibidores de la HDACs (Belinostat y Panobinostat) son cardiovasculares; ejemplos, edema periférico (20%) y anomalías de la onda T (40%), respectivamente.
- Las reacciones adversas que presentan el mayor porcentaje de reportes según su clasificación por la severidad (intensidad) de la manifestación clínica (grado 3 o 4) son hematológicas y cardiovasculares.

Finalmente, no olvidemos la necesidad de evaluar la eficacia y seguridad de estos epifármacos en un tratamiento combinado entre ellos y combinación con otros tratamientos (quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia, etc.). Mientras tanto, las opciones de tratamiento optimizadas, incluida una variedad de combinaciones, aún quedan por descubrir.

8. REFERENCIAS

- Abdullah, M. I., Junit, S. M., Ng, K. L., Jayapalan, J. J., Karikalan, B., & Hashim, O. H. (2019, February 28). Papillary thyroid cancer: Genetic alterations and molecular biomarker investigations. *International journal of medical sciences*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6428975/>
- Abdulsattar W, Beran A, Alqahtani A, Abuhelwa Z, Mhanna M, Alloghbi A, Srour O, Ayesh H, Hamouda D. Romidepsin Treatment in Patients With Relapsed or Refractory Peripheral T-Cell Lymphoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Ther*. 2021 Jul 9. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34264886/>
- Agrawalab, K., Dasab, V., Vyasc, P., Hajdúch, M. (2018). Nucleosidic DNA demethylating epigenetic drugs – A comprehensive review from discovery to clinic. *Pharmacology & Therapeutics*, 188, 50-73. doi: 10.1016/j.pharmthera.2018.02.006
- Aguilera-Castillo, O., Depreux, P., Halby, L., Arimondo, P. B., & Goossens, L. (2017). DNA Methylation Targeting: The DNMT/HMT Crosstalk Challenge. *biomolecules* 2017,7,3, 1-21.
- Ahuja N, Easwaran H, Baylin SB. Harnessing the potential of epigenetic therapy to target solid tumors. *J Clin Invest*. 2014;124:56–63.

- Akhtar, A. y G. Cavalli (2005), "The epigenome network of excellence", PLoS boil., vol. 3, p. 177.
- Alberro JA, Rosa J. Técnicas no farmacológicas en el tratamiento del cáncer: cirugía y radioterapia. En: Cajaraville G, Napal V, Sevilla E, Valverde E. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, editores. El paciente oncohematológico y su tratamiento. Módulos de actualización multidisciplinar. Madrid: Editores Médicos, SA; 1997. Módulo 8, p. 1-40
- Ali Syeda, Z., Langden, S. S. S., Munkhzul, C., Lee, M., & Song, S. J. (2020, March 3). Regulatory mechanism of microrna expression in cancer. MDPI. Retrieved May 3, 2023, from <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/5/1723>
- Almasri J, Alkhateeb HB, Firwana B, Sonbol MB, Damlaj M, Wang Z, Murad MH, Al-Kali A. A systematic review and network meta-analysis comparing azacitidine and decitabine for the treatment of myelodysplastic syndrome. Syst Rev. 2018 Sep 19;7(1):144
- Almoguera C. *et al.*(1988). Most human carcinomas of the exocrine pancreas contain mutant c-K-ras genes. Cell, 53; 549-554.
- Altucci, L., Rots, M.G. Epigenetic drugs: from chemistry via biology to medicine and back. Clin Epigenet 8, 56 (2016).
- Alves-Fernandes, D. K., & Galvonas-Jasiulionis, M. (2019, June 28). The role of SIRT1 on DNA damage response and epigenetic alterations in cancer. MDPI. <https://www.mdpi.com/1422-0067/20/13/3153>
- Ambrosiani L, Pisanu C, Deidda A, Chillotti C, Stochino ME, Bocchetta A. Tumores tiroideos y renales en pacientes tratados con litio a largo plazo: series de casos de una clínica de litio, revisión de la literatura e informes internacionales de farmacovigilancia. Int J Disord bipolar. 2018 Agosto 6;6(1):17.
- Amjad, M. T., Chidharla, A., & Kasi, A. (2023, February 27). Cancer chemotherapy. National Center for Biotechnology Information. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33232037/>
- Andrés, M., García-Gomis, D., Ponte, I., Suau, P., & Roque, A. (2020, August 18). Histone H1 post-translational modifications: Update and future perspectives. MDPI. Retrieved May 3, 2023, from <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/16/5941>
- Ashley, D. J. Colonic cancer arising in polyposis coli. J. Med. Genet. 6, 376–378 (1969).
- Athié-Rubio, J. (2015). Farmacovigilancia en la oncología: un reto vigente. 14(2):71-74. DOI: 10.1016/j.gamo.2015.06.012
- Avraham R, Yarden Y. Regulation of signalling by microRNAs. Biochem Soc Trans. 2012 Feb;40(1):26-30.
- Aztopal, N.; Erkisa, M.; Erturk, E.; Ulukaya, E.; Tokullugil, A.H.; Ari, F. Valproic Acid, a Histone Deacetylase Inhibitor, Induces Apoptosis in Breast Cancer Stem Cells. Chem. Biol. Interact. 2018, 280, 51–58.
- Bajbouj, K., Al-Ali, A., Ramakrishnan, R. K., Saber-Ayad, M., & Hamid, Q. (2021, October 28). Histone modification in NSCLC: Molecular Mechanisms and therapeutic targets. MDPI. Retrieved May 3, 2023, from <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/21/11701>
- Baños JE, Farré M. Principios de farmacología clínica: bases científicas de la utilización de medicamentos. Barcelona: Masson; 2002
- Barbarotta, L.; Hurley, K. Romidepsin for the Treatment of Peripheral T-Cell Lymphoma. J. Adv. Pract. Oncol. 2015, 6, 22–36
- Barchitta M, Quattrocchi A, Maugeri A, *et al.* LINE-1 hypomethylation in blood and tissue samples as an epigenetic marker for cancer risk: a systematic review and meta-analysis. PLoS One 2014; 9 (10):e109478.
- Bayo, J., Fiore, E. J., Dominguez, L. M., Real, A., Malvicini, M., Rizzo, M., Atorrasagasti, C., García, M. G., Argemi, J., Martínez, E. D., & Mazzolini, G. D. (2019, March 15). A comprehensive study of epigenetic alterations in hepatocellular carcinoma identifies

- potential therapeutic targets. *Journal of Hepatology*. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0168827819301485>
- Berdasco M, Esteller M: Clinical epigenetics: seizing opportunities for translation. *Nat Rev Genet* 2018, <https://doi.org/10.1038/s41576-018-0074-2>.
 - Berger SL (2007) The complex language of chromatin regulation during transcription. *Nature* 447: 407–412
 - Bird A. Perceptions of epigenetics. *Nature*. 2007;447:396.
 - Bolden, J.E.; Peart, M.M.J.; Johnstone, R.R.W. Anticancer activities of histone deacetylase inhibitors. *Nat. Rev. Drug Discov*. 2006, 5, 769–784.
 - Cedar, H. & Bergman, Y. Programming of DNA methylation patterns. *Annu Rev. Biochem*. 81, 97–117 (2012).
 - Champion, C., Guianvar'ch, D., Sénamaud-Beaufort, C., Jurkowzka, R. Z., Jeltsch, A., Ponger, L., . . . Guieysse-Peugeot, A.-L. (2010). Mechanistic Insights on the Inhibition of C5 DNA Methyltransferases by Zebularine. *PLoS ONE* Vol.5 Issue 8, 1-11.
 - Chen, C., Wang, Z., Ding, Y., Wang, L., Wang, S., Wang, H., & Qin, Y. (2022, December 20). DNA methylation: From cancer biology to Clinical Perspectives. *IMR Press*. Retrieved May 3, 2023, from <https://www.imrpress.com/journal/FBL/27/12/10.31083/j.fbl2712326>
 - Cheng XD, Blumenthal RM (2008) Mammalian DNA methyltransferases: A structural perspective. *Structure* 16: 341–350.
 - Chrun ES, Modolo F, Daniel FI. Histone modifications: A review about the presence of this epigenetic phenomenon in carcinogenesis. *Pathol Res Pract*. 2017 Jun 28. pii: S0344-0338(17)30318-7.
 - Connolly, R.M.; Rudek, M.A.; Piekarz, R. Entinostat: A Promising Treatment Option for Patients with Advanced Breast Cancer. *Future Oncol. Lond. Engl*. 2017, 13, 1137–1148
 - Coonen, E., Rubio, C., Christopikou, D., Dimitriadou, E., Gontar, J., Goossens, V., Maurer, M., Spinella, F., Vermeulen, N., & De Rycke, M. (2020, May 29). ESHRE PGT Consortium good practice recommendations for the detection of structural and numerical chromosomal aberrations. *European Society of Human Reproduction and Embryology*. <https://academic.oup.com/hropen/article/2020/3/hoaa017/5848300?login=false>
 - Davie JR, Spencer VA. Control of histone modifications. *J Cell Biochem Suppl* 1999;32/33:141-148
 - de Cos MA, Florez J. Reacciones adversas a los medicamentos. En: Florez J, Armijo J.A., Mediavilla A. editors. *Farmacología humana*. 3º edición. Barcelona: Masson, 1997; p. 115-164
 - Deli, T., Orosz, M., & Jakab, A. (2019, January 8). Hormone replacement therapy in cancer survivors – review of the literature - pathology & oncology research. *SpringerLink*. <https://link.springer.com/article/10.1007/S12253-018-00569-X>
 - DeVita VT. Principios del tratamiento del cáncer: quimioterapia. En: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, editores. *Cáncer. Principios y Práctica de Oncología*. 5ª ed. Madrid: Editorial Médica Pan americana, SA y Arán Ediciones, SA; 2000; p. 333-47
 - Di Pompo, G.; Salerno, M.; Rotili, D.; Valente, S.; Zwergel, C.; Avnet, S.; Lattanzi, G.; Baldini, N.; Mai, A. Novel Histone Deacetylase Inhibitors Induce Growth Arrest, Apoptosis, and Differentiation in Sarcoma Cancer Stem Cells. *J. Med. Chem*. 2015, 58, 4073–4079.
 - Diana L. Prado-Romero and José L. Medina-Franco. Advances in the Exploration of the Epigenetic Relevant Chemical Space. *ACS Omega* 2021, 6, 35, 22478–22486. Publication Date: August 23, 2021
 - Díaz-Carrasco, María Sacramento, Almanchel-Rivadeneira, Miguel, Tomás-Luiz, Aina, Pelegrín-Montesinos, Sandra, Ramírez-Roig, Cristina, & Fernández-Ávila, Juan José.

- (2018). Estudio observacional sobre interacciones farmacológicas en pacientes oncológicos ingresados. *Farmacia Hospitalaria*, 42(1), 10-15.
- Du J, Han X, Lin S, Qiu C, Zhu L, Huang Z, Hou J. Efficacy and Treatment-Related Adverse Events of Romidepsin in PTCL Clinical Studies: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Nov 5;8:732727.
 - Dueñas, G. A., Coronel, J., Cetina, L., González, F. A., Chávez, B. A., & Taja, C. L. (2014). Hydralazine-valproate: A repositioned drug combination for the epigenetic therapy of cancer. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*.
 - Eckschlager T, Johana Plch, Marie Stiborova, Jan Hrabeta. Histone Deacetylase Inhibitors as Anticancer Drugs. *Int J Mol Sci*. 2017 Jul 1;18(7):1414
 - Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis and management. *Lancet*. 2000; 356:1255-9.
 - Edwards, J. R., Yarychivska, O., Boulard, M., & Bestor, T. H. (2017, May 8). DNA methylation and DNA methyltransferases. *Epigenetics & chromatin*. Retrieved May 3, 2023, from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28503201/>
 - Egger G, Liang G, Aparicio A, Jones PA. Epigenetics in human disease and prospects for epigenetic therapy. *Nature*. 2004;429:457.
 - ESTADÍSTICAS A PROPÓSITO DEL DÍA MUNDIAL CONTRA EL CÁNCER. Inegi.org.mx. (2021). Recuperado el 11 de Octubre de 2021, de https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/aproposito/2021/cancer2021_Nal.pdf.
 - Esteller M (2007) Cancer epigenomics: DNA methylomes and histone modification maps. *Nat Rev Genetics* 8: 286–298
 - Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2020
 - Fernández MC, Campillo NE. Cómo se fabrica un medicamento: del laboratorio a la farmacia. Col: ¿Qué sabemos de?; 92.Ed CSIC. 2018
 - Fisher, J.C. (1958) Multiple-mutation theory of carcinogenesis. *Nature* 181, 651–652
 - Fletcher O and Houlston R. Architecture of inherited susceptibility to common cancer. (2010). *Nature Reviews*. Volume 10. 353-361.
 - Fraga MF, Ballestar E, Villar-Garea A, Boix-Chornet M, Espada J, Schotta G, Bonaldi T, Haydon C, Ropero S, Petrie K *et al.*: Loss of acetylation at Lys16 and trimethylation at Lys20 of histone H4 is a common hallmark of human cancer. *Nat Genet* 2005, 37:391-400.
 - Friedman RC, Farh KK-H, Burge CB, Bartel DP. Most mammalian mRNAs are conserved targets of microRNAs. *Genome Res*. 2009;19:92–105.
 - Ganesan A, Arimondo PB, Rots MG, Jeronimo C, Berdasco M: The timeline of epigenetic drug discovery: from reality to dreams. *Clin Epigenetics* 2019, 11:174.
 - Garcia-Manero G, Santini V, Almeida A, Platzbecker U, Jonasova A, Silverman LR, Falantes J, Reda G, Buccisano F, Fenaux P, Buckstein R, Diez Campelo M, Larsen S, Valcarcel D, Vyas P, Giai V, Oliva EN, Shortt J, Niederwieser D, Mittelman M, Fianchi L, La Torre I, Zhong J, Laille E, Lopes de Menezes D, Skikne B, Beach CL, Giagounidis A. Phase III, Randomized, Placebo-Controlled Trial of CC-486 (Oral Azacitidine) in Patients With Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes. *J Clin Oncol*. 2021 May 1;39(13):1426-1436.
 - Grady, W. M. (2021, March 18). Epigenetic alterations in the gastrointestinal tract: Current and emerging use for biomarkers of cancer. *Advances in Cancer Research*. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0065230X21000221>
 - Grant, S.; Easley, C.; Kirkpatrick, P. Vorinostat. *Nat. Rev. Drug Discov*. 2007, 6, 21. [CrossRef]
 - Groh, T.; Hrabeta, J.; Khalil, M.A.; Doktorova, H.; Eckschlager, T.; Stiborova, M. The synergistic effects of DNA-damaging drugs cisplatin and etoposide with a histone

- deacetylase inhibitor valproate in high-risk neuroblastoma cells. *Int. J. Oncol.* 2015, 47, 343–352.
- Gros, C., Fahy, J., Halby, L., & Isabelle, D. (2012). DNA methylation inhibitors in cancer: Recent and future approaches. *Biochemie*, 2280-2296.
 - Hada, M., Ikeda, H., Rhone, J. R., Beitman, A. J., Plante, I., Souda, H., Yoshida, Y., Held, K. D., Fujiwara, K., Saganti, P. B., & Takahashi, A. (2018, December 22). Increased chromosome aberrations in cells exposed simultaneously to simulated microgravity and radiation. *MDPI*. <https://www.mdpi.com/1422-0067/20/1/43>
 - Hanly DJ, Esteller M, Berdasco M. Interplay between long non-coding RNAs and epigenetic machinery: emerging targets in cancer? *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2018;373.
 - Hassell, K. N. (2019). Histone Deacetylases and Their Inhibitors in Cancer Epigenetics. *Diseases*, 7(4), 7. doi: 10.3390/diseases7040057
 - He PF, Zhou JD, Yao DM, Ma JC, Wen XM, Zhang ZH, Lian XY, Xu ZJ, Qian J, Lin J. Efficacy and safety of decitabine in treatment of elderly patients with acute myeloid leukemia: A systematic review and meta-analysis. *Oncotarget.* 2017 Jun 20;8(25):41498-41507.
 - Hegde, M., & Joshi, M. B. (2021, February 18). Comprehensive analysis of regulation of DNA methyltransferase isoforms in human breast tumors - journal of cancer research and clinical oncology. SpringerLink. Retrieved May 3, 2023, from <https://link.springer.com/article/10.1007/s00432-021-03519-4>
 - Hethcote, H. W. & Knudson, A. G. Jr. Model for the incidence of embryonal cancers: application. *roc Natl Acad Sci USA*;75(5):2453-7 (1978).
 - Hill, M., & Tran, N. (2021, April 15). Mirna Interplay: Mechanisms and consequences in cancer. *The Company of Biologists*. Retrieved May 3, 2023, from <https://journals.biologists.com/dmm/article/14/4/dmm047662/238181/miRNA-interplay-mechanisms-and-consequences-in>
 - Ho, D. H. y W. W. Burggren (2009), "Epigenetics and transgenerational transfer: a physiological perspective?", *Journal of experimental biology*, vol. 213, pp. 3-16
 - Hoffmann MJ, Schulz WA. Causes and consequences of DNA hypomethylation in human cancer. *Biochem Cell Biol* 2005;83:296–321.
 - Hong, S. N. (2018, July 27). Genetic and epigenetic alterations of colorectal cancer. *Intestinal research*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6077299/>
 - Huang P-H, Plass C, Chen C-S. Effects of histone deacetylase inhibitors on modulating H3K4 methylation marks - a novel cross-talk mechanism between histone-modifying enzymes. *Mol Cell Pharmacol.* 2011;3:39–43
 - Hwu P, Rosenberg SA. Terapia génica del cáncer. En: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, editores. *Cancer. Principios y Práctica de Oncología*. 5ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana y Arán Ediciones, SA. 2000; p. 3005-22
 - Instituto Nacional del Cáncer. (2021, May 5). ¿Qué es el cáncer? Instituto Nacional del Cáncer. Retrieved May 4, 2023, from <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/naturaleza/que-es>
 - Irizarry RA, Ladd-Acosta C, Wen B, Wu Z, Montano C, Onyango P, Cui H, Gabo K, Rongione M, Webster M *et al.*: The human colon cancer methylome shows similar hypo- and hypermethylation at conserved tissue-specific CpG island shores. *Nat Genet* 2009, 41:178-186
 - Issa J (2004). CpG island methylator phenotype in cancer. 4; 988 993 etinoblastoma. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 75, 2453–2457 (1978).
 - Issa JP, Kantarjian HM. 2009. Targeting DNA methylation. *Clin Cancer Res* 15: 3938–3946.
 - Janssens, N.; Janicot, M.; Perera, T. The Wnt-Dependent Signaling Pathways as Target in Oncology Drug Discovery. *Investig. New Drugs* 2006, 24, 263–280

- Javadrashid, D., Baghbanzadeh, A., Derakhshani, A., Leone, P., Silvestris, N., Racanelli, V., Solimando, A. G., & Baradaran, B. (2021, April 2). Pancreatic cancer signaling pathways, genetic alterations, and tumor microenvironment: The barriers affecting the method of treatment. MDPI. <https://www.mdpi.com/2227-9059/9/4/373>
- Jeltsch, A., & Gowher, H. (2019, July 30). Editorial-role of DNA methyltransferases in the epigenome. MDPI. Retrieved May 3, 2023, from <https://www.mdpi.com/2073-4425/10/8/574>
- Jia D, Jurkowska RZ, Zhang X, Jeltsch A, Cheng XD (2007) Structure of Dnmt3a bound to Dnmt3L suggests a model for de novo DNA methylation. *Nature* 449: 248–251.
- Jones PA. The DNA methylation paradox. *Trends Genet* 1999;15:34–7
- Jones, P.A., Baylin, S.B., 2002. The fundamental role of epigenetic events in cancer. *Nature Reviews Genetics* 3, 415e428.
- Joshi, S., Garlapati, C., & Aneja, R. (2022, April 9). Epigenetic determinants of racial disparity in breast cancer: Looking beyond genetic alterations. MDPI. <https://www.mdpi.com/2072-6694/14/8/1903>
- Jurkowska RZ, Jurkowski TP, Jeltsch A (2011) Structure and function of mammalian DNA methyltransferases. *Chembiochem* 12: 206–222.
- Kantarjian H, Issa JP, Rosenfeld CS, Bennett JM, Albitar M, DiPersio J, Klimek V, Slack J, de Castro C, Ravandi F, Helmer R 3rd, Shen L, Nimer SD, Leavitt R, Raza A, Saba H. La decitabina mejora los resultados del paciente en los síndromes mielodisplásicos: resultados de un estudio aleatorizado de fase III. *Cáncer*. 2006 Abril 15;106(8):1794-803.
- Katzung, B. G., & Vanerah, T. W. (2021). 54. *Cancer Chemotherapy. In Basic & Clinical Pharmacology* (14th ed., pp. 948–976). essay, McGraw-Hill.
- Khushboo Agrawal, Viswanath Das, Pankhuri Vyas, Marián Hajdúch. Nucleosidic DNA demethylating epigenetic drugs - A comprehensive review from discovery to clinic. *Pharmacol Ther.* 2018 Aug;188:45-79
- Kozaki K, Imoto I, Mogi S, Omura K, Inazawa J: Exploration of tumor-suppressive microRNAs silenced by DNA hypermethylation in oral cancer. *Cancer Res* 2008, 68:2094-2105.
- Kuo M-H, Zhou J, Jambeck P, Churchill MEA, Allis CD. Histone acetyltransferase activity of yeast Gcn5p is required for the activation to target genes *in vivo*. *Genes Dev* 1998;12:627-639.
- Lefebvre D, Mouchon A, Lefebvre B, Formstecher P. Binding of retinoic acid receptor heterodimers to DNA-role for histones NH2 termini. *J Biol Chem* 1998;273:12288-12295
- Lengauer C, Kinzler K, Vogelstein B. (1998). Alteration in cancer. *Nature*. 396, 643-649.
- Li G, Reinberg D. Chromatin higher-order structures and gene regulation. *Curr Opin Genet Dev.* 2011;21:175–86
- Li, Y. (2021, March). Modern epigenetics methods in biological research. PubMed. Retrieved April 21, 2023, from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32645449/>
- Lim DH, Maher ER: Genomic imprinting syndromes and cancer. *Adv Genet* 2010, 70:145-175.
- Liu, Y., Yang, M., Luo, J., & Zhou, H. (2020a, June 24). Radiotherapy targeting cancer stem cells “awakens” them to induce tumour relapse and metastasis in oral cancer. *Nature News*. <https://www.nature.com/articles/s41368-020-00087-0>
- Liz J, Esteller M: lncRNAs and microRNAs with a role in cancer development. *Biochim Biophys Acta* 2016, 1859:169e176
- Lu, Y., Chan, Y., Tan, H., Li, S., Wang, N., Feng, Y. (2020). Epigenetic regulation in human cancer: the potential role of epi-drug in cancer therapy. *Mol Cancer*, 19 (79), 7. doi: 10.1186/s12943-020-01197-3

- Ma J, Ge Z. Comparison Between Decitabine and Azacitidine for Patients With Acute Myeloid Leukemia and Higher-Risk Myelodysplastic Syndrome: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Front Pharmacol.* 2021 Aug 17;12:701690.
- Ma YY, Zhao M, Liu Y, Zhao DF, Wang LX, Chen XP, Li L. Use of decitabine for patients with refractory or relapsed acute myeloid leukemia: a systematic review and meta-analysis. *Hematology.* 2019 Dec;24(1):507-515
- Mahajan, S.S.; Scian, M.; Sripathy, S.; Posakony, J.; Lao, U.; Loe, T.K.; Leko, V.; Thalhofer, A.; Schuler, A.D.; Bedalov, A.; *et al.* Development of Pyrazolone and Isoxazol-5-One Cambinol Analogues as Sirtuin Inhibitors. *J. Med. Chem.* 2014, 57, 3283–3294.
- Mantere, T., Neveling, K., Pebrel-Richard, C., Benoist, M., van der Zande, G., Kater-Baats, E., Baatout, I., van Beek, R., Yammine, T., Oorsprong, M., Hsoumi, F., Olde-Weghuis, D., Majdali, W., Vermeulen, S., Pauper, M., Lebbar, A., Stevens-Kroef, M., Sanlaville, D., Dupont, J. M., ... Khattabi, L. E. (2021, July 7). Optical genome mapping enables constitutional chromosomal aberration detection. *The American Journal of Human Genetics.* <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002929721002172>
- Masliah-Planchon J, Bieche I, Guinebretiere JM, Bourdeaut F, Delattre O: SWI/SNF chromatin remodeling and human malignancies. *Annu Rev Pathol* 2015, 10:145e171
- Medina-Franco, J. L., & Caulfield, T. (2011). Advances in the computational development of DNA methyltransferase inhibitors. *Drug Discovery Today Vol.16 Nombres 9/10*, 418-425.
- Meng, H., Cao, Y., Qin, J., Song, X., Zhang, Q., Shi, Y., & Cao, L. (2015). DNA methylation, its mediators and genome integrity. *International journal of biological sciences.* Retrieved May 3, 2023, from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25892967/>
- Miao, Y., Medeiros, L. J., Li, Y., Li, J., & Young, K. H. (2019, May 24). Genetic alterations and their clinical implications in DLBCL. *Nature News.* <https://www.nature.com/articles/s41571-019-0225-1>
- Minina, V. I., Sinitsky, M. Y., Druzhinin, V. G., Fucic, A., Bakanova, M. L., Ryzhkova, A. V., Savchenko, Y. A., Timofeeva, A. A., Titov, R. A., Voronina, E. N., Volobaev, V. P., & Titov, V. A. (2018, January 1). Chromosome aberrations in peripheral blood lymphocytes of lung cancer patients exposed to radon and air pollution. *Latest TOC RSS.* <https://www.ingentaconnect.com/content/wk/cej/2018/00000027/00000001/art00002>
- Mlambo T, Nitsch S, Hildenbeutel M, Romito M, Müller M, Bossen C, et al. Designer epigenome modifiers enable robust and sustained gene silencing in clinically relevant human cells. *Nucleic Acids Res.* 2018; 46:4456–68.
- Moreno-Rodríguez, R. (2019). Las Reacciones Adversas Inmediatas relacionadas con la infusión intravenosa de medicamentos en el Hospital de día oncológico. *Eprints.ucm.es.* Recuperado el 24 de febrero de 2022, de <https://eprints.ucm.es/id/eprint/59707/1/T41843.pdf>.
- Nebbioso A, Carafa V, Benedetti R, Altucci L: Trials with “epigenetic” drugs: An update. *Mol Oncol* 2012; 6: 657-82
- Nishiyama, A., & Nakanishi, M. (2021, November). Navigating the DNA methylation landscape of cancer. *Trends in Genetics.* Retrieved May 3, 2023, from <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S016895252100130X?via%3Dihub>
- Nowell, P. C. Genetic alterations in leukemias and lymphomas: impressive progress and continuing complexity. *Cancer Genet. Cytogenet.* 94, 13±19 (1997).
- Oshikawa, D., Inaba, S., Kitagawa, Y., Tsukakoshi, K., & Ikebukuro, K. (2022, June 9). CPG methylation altered the stability and structure of the I-motifs located in the CPG islands. *MDPI.* Retrieved May 3, 2023, from <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/12/6467>
- Patton, K., & Borshoff, D. C. (2018, January 3). Adverse drug reactions. Association of Anaesthetists. <https://associationofanaesthetists-publications.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/anae.14143>

- Pavicic W, Perkio E, Kaur S, Peltoma ki P: Altered methylation at microRNA-associated CpG islands in hereditary and sporadic carcinomas: a methylation-specific multiplex ligation-dependent probe amplification (MS-MLPA)-based approach. *Mol Med* 2011, 17:726-735
- Pechalrieu, D., Etievant, C., & Arimondo, P. B. (2017). DNA methyltransferase inhibitors in cancer: From pharmacology to translational studies. *Biochemical Pharmacology* 129, 1-13.
- Peixoto, P., Cartron, P. F., Serandour, A. A., & Hervouet, E. (2020, October 14). From 1957 to nowadays: A brief history of epigenetics. PubMed. Retrieved April 21, 2023, from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33066397/>
- Pinel, C., Prainsack, B., & McKevitt, C. (2019, May 10). Markers as mediators: A review and synthesis of epigenetics literature. PubMed. Retrieved April 21, 2023, from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6520226/>
- Plante, I., Ponomarev, A., Patel, Z., Slaba, T., & Hada, M. (2019, July 11). Ritcard: Radiation-induced tracks, chromosome aberrations, repair and damage. Allen Press. <https://meridian.allenpress.com/radiation-research/article/192/3/282/434485/RITCARD-Radiation-Induced-Tracks-Chromosome>
- Prachayasittikul V, Prathipati P, Pratiwi R, Phanus-Umporn C, Malik AA, Schaduangrat N, Seenprachawong K, Wongchitrat P, Supokawej A, Prachayasittikul V, Wikberg JE, Nantasenamat C. Exploring the epigenetic drug discovery landscape. *Expert Opin Drug Discov.* 2017 Apr;12(4):345-362.
- Rawlins MD, Thompson JW. Pathogenesis of adverse drug reactions. En: Davies DM, editor. *Davies textbook of adverse drug reactions*. New York, USA: Oxford University Press; 1977. p. 44.
- Ray-Gallet D, Almouzni G. (2010). Nucleosome dynamics and histone variants. *Essays in Biochemistry* 48(1):75-87
- Robertson KD. DNA methylation and human disease. *Nat Rev Genet.* 2005;6:597.
- Ronchera CL. *Biología Molecular y Terapia Génica del Cáncer*. En: *Curso de Introducción a la Terapia Génica*. SEFH, 2001.
- Rosenberg SA. Principios de tratamiento del cáncer: cirugía oncológica. En: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA, editores. *Cáncer. Principios y Práctica de Oncología*. 5ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana, SA y Arán Ediciones, SA. 2000; p. 295-306
- Saito Y, Liang G, Egger G, Friedman JM, Chuang JC, Coetzee GA, Jones PA: Specific activation of microRNA-127 with downregulation of the proto-oncogene BCL6 by chromatin-modifying drugs in human cancer cells. *Cancer Cell* 2006, 9:435-443
- Santaló, J., & Berdasco, M. (2022, March 25). Ethical implications of epigenetics in the era of personalized medicine. PubMed. Retrieved April 21, 2023, from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35337378/>
- Sato, T., Issa, J. J., Kropf, P. (2017). DNA Hypomethylating Drugs in Cancer Therapy. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 7(5), 3. doi: 10.1101/cshperspect.a026948
- Schübeler D. Function and information content of DNA methylation. *Nature.* 2015; 517:321–326.
- Secretaría de Salud. (2016). Norma Oficial mexicana NOM-220-SSA1-2016, Instalación y Operación de la Farmacovigilancia. DOF. Retrieved April 20, 2023, de https://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5490830&fecha=19%2F07%2F2017#gsc.tab=0
- Seeger, R. C. *et al.* Association of multiple copies of the N-myc oncogene with rapid progression of neuroblastomas. *N. Engl. J. Med.* 313, 1111±1116 (1985).
- Shankar P. R. (2016). *VigiAccess: Promoción del acceso público a VigiBase*. *Revista india de farmacología*, 48(5), 606–607.

- Siegel R., Naishadham D., Jemal A., Cancer statistics, CA: Cancer J. Clin. 63 (1) (2013) 11–30.
- Spange, S.; Wagner, T.; Heinzl, T.; Krämer, O.H. Acetylation of non-histone proteins modulates cellular signalling at multiple levels. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2009, 41, 185–198
- Staby, K. M., Gravdal, K., Mørk, S. J., Heegaard, S., Vintermyr, O. K., & Krohn, J. (2017, April 26). Prognostic impact of chromosomal aberrations and GNAQ, GNA11 and BAP1 mutations in uveal melanoma. Wiley Online Library. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/aos.13452>
- Stillman, B. (2018, September 20). Histone modifications: Insights into their influence on gene expression. *Cell*. Retrieved May 3, 2023, from <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867418310481?via%3Dihub>
- Stratton M, Campbell P, and Andrew P. The cancer genome (2009) Vol 458. 719-724.

- Takahiro Sato, Jean-Pierre J. Issa, and Patricia Kropf. DNA Hypomethylating Drugs in Cancer Therapy. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2017;7:a026948
- Takeshima, H., & Ushijima, T. (2019, March 6). Accumulation of genetic and epigenetic alterations in normal cells and cancer risk. *Nature News*. <https://www.nature.com/articles/s41698-019-0079-0>
- Tomas Eckschlager 1, Johana Plch 2, Marie Stiborova 3, Jan Hrabeta. Histone Deacetylase Inhibitors as Anticancer Drugs. *Int J Mol Sci.* 2017 Jul 1;18(7):1414.
- Toropov, A. A., Toropova, A. P., Raitano, G., & Benfenati, E. (2018, May 9). Coral: Building up QSAR models for the chromosome aberration test. *Saudi Journal of Biological Sciences*. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1319562X18301244>
- Treatment for cancer2022. National Cancer Institute. (2022). Retrieved April 21, 2023, from <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment>

- Van der Jeught, K., Xu, H.-C., Li, Y.-J., Lu, X.-B., & Ji, G. (2018, September 14). Drug resistance and new therapies in colorectal cancer. *World journal of gastroenterology*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6141340/>
- Ventoso-García B. Farmacovigilancia para enfermería Principios básicos. Jaén: Formación Alcalá; 2018. p 91.
- Vodicka, P., Musak, L., Vodickova, L., Vodenkova, S., Catalano, C., Kroupa, M., Naccarati, A., Polivkova, Z., Vymetalkova, V., Försti, A., & Hemminki, K. (2018, May 19). Genetic variation of acquired structural chromosomal aberrations. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1383571818300214>
- Vogelstein B, N. Papadopoulos, V.E. Velculescu, S. Zhou, L.A. Diaz Jr., K.W. Kinzler, Cancer genome landscapes, *Science* 339 (6127) (2013) 1546–1558.

- Waddington C. The evolution of an evolutionist. Edinburgh: Edinburgh Univ. Press; 1975.
- Wang, J.-J., Lei, K.-F., & Han, F. (2018, June). Tumor microenvironment: Recent advances in various cancer treatments. *European review for medical and pharmacological sciences*. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29949179/>
- Wang, S. I. *et al.* Somatic mutations of PTEN in glioblastoma multiforme. *Cancer Res.* 57, 4183±4186 (1997).
- Wang, Y., Liu, Z.-G., Yuan, H., Deng, W., Li, J., Huang, Y., Kim, B. Y. S., Story, M. D., & Jiang, W. (2019, March 15). Reciprocity between radiotherapy and cancer immunotherapy. *American Association for Cancer Research*. <https://aacrjournals.org/clincancerres/article/25/6/1709/82435/The-Reciprocity-between-Radiotherapy-and-Cancer>
- Wieduwilt, M.J.; Pawlowska, N.; Thomas, S.; Olin, R.; Logan, A.C.; Damon, L.E.; Martin, T.; Kang, M.; Sayre, P.H.; Boyer, W.; *et al.* Histone Deacetylase Inhibition with Panobinostat

- Combined with Intensive Induction Chemotherapy in Older Patients with Acute Myeloid Leukemia: Phase I Study Results. *Clin. Cancer Res.* 2019, 25.
- Wild CP, Weiderpass E, Stewart BW, editors (2020). *World Cancer Report: Cancer Research for Cancer Prevention*. Lyon: Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer.
 - Wong J, Patterton D, Imhof A, Shi Y-B, Wolffe AP. Distinct requirements for chromatin assembly in transcriptional repression by thyroid hormone receptor and histone deacetylase. *EMBO J* 1998;17:520-534.
 - WorldHealthOrganization. WHO guidelines on safety monitoring of herbal medicines in pharmacovigilance systems. Geneva: WorldHealthOrganization; 2004. 18 p
 - Xiong, L., Zhou, W., & Mas, P. (2022, July 31). Illuminating the Arabidopsis circadian epigenome: Dynamics of histone acetylation and deacetylation. *Current Opinion in Plant Biology*. Retrieved May 3, 2023, from <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1369526622000978?via=ihub>
 - Yamashita, S., Kishino, T., Takahashi, T., Shimazu, T., Charvat, H., Kakugawa, Y., Nakajima, T., Lee, Y.-C., Iida, N., Maeda, M., Hattori, N., Takeshima, H., Nagano, R., Oda, I., Tsugane, S., Wu, M.-S., & Ushijima, T. (2018, January 22). Genetic and epigenetic alterations in normal tissues have differential impacts on cancer risk among tissues. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29358395/>
 - Yin, W., Wang, J., Jiang, L., & Kang, Y. J. (2021, April 5). *Cancer and Stem Cells - sage journals*. Sage Journals. Retrieved May 4, 2023, from <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/15353702211005390>
 - Yutaka Kondo^{1,2,9}, Lanlan Shen^{1,9}, Alfred S Cheng^{3,8}, Saira Ahmed¹, Yanis Boumber¹, Chantale Charo¹, Tadanori Yamochi⁴, Takeshi Urano⁵, Koichi Furukawa⁵, Bernard Kwabi Addo⁶, David L Gold⁷, Yoshitaka Sekido², Tim Hui-Ming Huang³ & Jean-Pierre J Issa¹ Gene silencing in cancer by histone H3 lysine 27 trimethylation independent of promoter DNA methylation published online 18 May 2008
 - Zhang, M., Fang, Y., Wang, L., Cheng, S., Fu, D., He, Y., Zhao, Y., Wang, C., Jiang, X., Song, Q., Xu, P., & Zhao, W. (2020). Clinical efficacy and molecular biomarkers in a phase II study of tucidinostat plus R-CHOP in elderly patients with newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma. *Clinical Epigenetics* 12:160. <https://doi.org/10.1186/s13148-020-00948-9>
 - Zhang, Z.-M., Liu, S., Lin, K., Luo, Y., & Perry, J. J. (2015). Crystal Structure of Human DNA methyltransferase 1. *Journal of molecular biology* (427), 2520-2531.
 - Zhuang, Z. *et al.* Trisomy 7-harboring non-random duplication of the mutant *MET* allele in hereditary papillary renal carcinomas. *Nature Genet.* 20, 66±69 (1998).

9. ANEXOS

9.1. ABREVIATURAS

aa	Aminoácidos	HDAC	Histona deacetilasa
ACO	Anticonceptivos Orales	hENT1	Human Equilibrative Nucleoside Transporter 1 (transportador de nucleósidos equilibradores humanos 1)
ADP	Adenosindifosfato	HMT	Histone methyltransferase (Histona Metiltransferasa)
ALT	Alanina aminotransferasa	HPV	Human Papillomavirus (Virus del Papiloma Humano)
AML	Leucemia mieloide aguda.	iDNMT	Inhibidores de las DNA metiltransferasas
RNA^m	RNA mensajero	IFN	Interferón
AST	aminotransferasa	Ig	Inmunoglobulinas
CCR	Cáncer colorrectal.	iHDAC	Inhibidores de las Histona desacetilasas
CDA	Citidina desaminasa	IL	Interleucinas / Interleukinas
COFEPRIS	Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios	INCan	Instituto Nacional de Cancerología
CR	Carcinoma de células renales, Carcinoma renal.	Kb	Kilobases
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events (Criterios de terminología común para eventos adversos)	LMMC	Leucemia mielomonocítica crónica
CTCL	Linfoma cutáneo de células T.	lncRNA	Long non-coding RNA
DLBCL	Linfoma difuso de células B grandes.	MBD's / MeCP's	Methyl-Binding Proteins / Methyl-CpG-binding Proteins
DNA	Ácido desoxirribonucleico	MDS / SMD	Síndrome mielodisplásico.
DNMT	DNA Metil-transferasa	MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities (Diccionario médico de actividades regulatorias)
EAM	Evento Adverso al Medicamento	miRNA	MicroRNA
EC	Ensayos Clínicos	MLD	Drenaje linfático manual.
ECG	Electrocardiograma	MM	Mieloma múltiple.
ESM	Efecto Secundario del Medicamento	NCI	National Cancer Institute (Instituto Nacional del Cáncer)
FDA	Food and Drug Administration (Administración de Alimentos y Medicamentos)	ncRNA	non-coding RNA (RNA no codificantes)
GI	Gastrointestinal	nM	Nanomolar
GST	genes supresores de tumores	NoE	Network of Excellence (Red Epigenómica de Excelencia)
HAT	Histone acetyltransferase (Histona Acetiltransferasa)		
HBV	Hepatitis B Virus (Virus de la Hepatitis B)		
HCC	Carcinoma hepatocelular.		
HCV	Hepatitis C Virus (Virus de la Hepatitis C)		

OMS	Organización Mundial de Salud	SIDA	Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida
PcG	Proteínas del grupo Polycomb	sncRNA	Small non-coding RNA
PTCL	Linfoma periférico de células T.	SOC	System Organ Class (Clasificación de órgano y sistema afectado)
RAM	Reacción Adversa Medicamentosa	SSA	Secretaría de Salud
RISC	RNA Induced Silencing Complex (Complejo de silenciamiento inducido por RNA)	SWI/SNF	Switch/Sucrose Non Fermentable
RNA	Ácido ribonucleico	TCL	Linfoma de células T.
SAH	S-adenosil homocisteína	TRD	Target Recognition Domain (Dominio de Reconocimiento del Blanco)
SAM / AdoMet	S-adenosilmetionina	TSA	Tricostatina-A
sAML	leucemia mieloide aguda secundaria	UMC	Uppsala Monitoring Centre (Centro de Monitoreo de Uppsala)
SCLC	Cáncer de pulmón de células no pequeñas.		

9.2. LISTADO DE TABLAS Y FIGURAS

TABLAS

Tabla 1. Datos de seguridad.....	30
Tabla 2. RAM en pacientes tratados con Azacitidina y Placebo.....	30
Tabla 3. Estudios seleccionados para la investigación bibliográfica.....	34
Tabla 4. Características generales de pacientes tratados con iDNMTs.....	45
Tabla 5. Características generales de pacientes tratados con iHDACs.....	46
Tabla 6. Frecuencia de aparición de las reacciones adversas a epifármacos.....	47
Tabla 7. Frecuencia de RAM por clasificación SOC.....	48
Tabla 8. Fármacos que bloquean la metilación del DNA en fase preclínica y clínica.....	66
Tabla 9. Fármacos que bloquean la modificación de histonas en fase preclínica y clínica.....	67

FIGURAS

Figura 1. Mecanismo de metilación de DNMT sobre citocina.....	7
Figura 2. Estructura de las isoformas de DNMT.....	9
Figura 3. Residuos de aminoácidos de histonas.....	12
Figura 4. Alteraciones epigenéticas en cáncer.....	18
Figura 5. Tasa de defunción de tumores malignos.....	19
Figura 6. Diagrama del proceso de revisión sistemática.....	34
Figura 7. Grupos epifármacos por su mecanismo de acción.....	37
Figura 8. Mecanismo de acción molecular de los azanucleósidos.....	39
Figura 9. Funciones de HDAC y iHDAC.....	42
Figura 10. Inhibidores de HDAC en uso clínico.....	43

9.3. TABLAS

Tabla I. Fármacos que bloquean la metilación del DNA en fase preclínica y clínica.

Nombre del fármaco	Tipo de cáncer (indicación terapéutica)	Características del estudio preclínico/clínico	Referencia (cita del artículo)
4'-tio-2'-desoxicitidina (TdCyd)	Tumor sólido	Fase I (Reclutando)	(Lu <i>et al.</i> , 2020)
5-Fluro-20-desoxicitidina	Tumores sólidos refractarios	Fase II	(Sato <i>et al.</i> , 2017)
6-tioguanina	Leucemia, Cáncer de riñón, Linfoma	Fase IV	(Agrawalab <i>et al.</i> , 2018; Lu <i>et al.</i> , 2020)
Ara-AC	Cáncer de colon, Leucemia	Fase 1/2	(Agrawalab <i>et al.</i> , 2018)
Azacitidina (Politerapia)	AML	Fase III	(Lu <i>et al.</i> , 2020)
CP-4200	Leucemia, Cánceres de colon y mama	Preclínica	(Sato <i>et al.</i> , 2017; Agrawalab <i>et al.</i> , 2018)
Decitabina (Talcotuzumab)	AML	Fase III	(Lu <i>et al.</i> , 2020)
DHAC	Linfoma, Leucemia, Cánceres de mama y próstata	Fase 1/2	(Agrawalab <i>et al.</i> , 2018)
DHDAC	Leucemia	---	(Agrawalab <i>et al.</i> , 2018)
Disulfiram	Melanoma	Fase II	(Lu <i>et al.</i> , 2020)
EGCG	Proliferación de células de cáncer de próstata PC-3	Fase II	(Lu <i>et al.</i> , 2020)
FdCyd	Cáncer de cérvix, Melanoma, Cánceres de Mama, Colon, Vejiga y Cerebro	Fase 1/2	(Agrawalab <i>et al.</i> , 2018)
Hidralazina	Tumores sólidos refractarios	Fase II	(Lu <i>et al.</i> , 2020)
Nanaomicina A	---	Preclínica	(Sato <i>et al.</i> , 2017)
NPEOC-DAC	Hígado	---	(Agrawalab <i>et al.</i> , 2018)
RG108	---	Preclínica	(Sato <i>et al.</i> , 2017)
RX-3117	Cánceres de mama, colon, pulmón, estómago, páncreas, próstata, hígado, ovario, leucemia, riñón, cerebro, cuello uterino, melanoma	Fase 1/2	(Agrawalab <i>et al.</i> , 2018)
SGI-110 (Monoterapia)	AML, Cánceres de Vejiga, Colon, Melanoma, CR, Mesotelioma, Sarcoma, Leucemia, Ovario, HCC	Fase III	(Sato <i>et al.</i> , 2017; Agrawalab <i>et al.</i> , 2018; Lu <i>et al.</i> , 2020)
SGI-110 (Politerapia)	SCLC	Fase II	(Lu <i>et al.</i> , 2020)
TAC	Leucemia	---	(Agrawalab <i>et al.</i> , 2018)

TdCyd 5-aza-TdCyd	Leucemia, Cánceres de pulmón, ovario y colon	Fase I	(Agrawalab <i>et al.</i> , 2018)
Zebularine	Cáncer de vejiga, Leucemia, Cánceres de estómago, cervix, pulmón, páncreas, mama, hígado, colon, colangiocarcinoma, carcinoma oral de células escamosas	Preclínica	(Agrawalab <i>et al.</i> , 2018; Sato <i>et al.</i> , 2017)
ΨCyd	Leucemia	---	(Agrawalab <i>et al.</i> , 2018)

Tabla II. Fármacos que bloquean la modificación de histonas en fase preclínica y clínica.

Nombre del fármaco	Tipo de cáncer (indicación terapéutica)	Características del estudio preclínico/clínico	Referencia (cita del artículo)
4SC202	Neoplasias hematológicas avanzadas	Ensayo clínico de fase I	(Eckschlager <i>et al.</i> , 2017)
Abexinostat (Monoterapia)	Linfoma de células B	Ensayo clínico de fase II	(Eckschlager <i>et al.</i> , 2017; Lu <i>et al.</i> , 2020)
Abexinostat (Politerapia)	Sarcoma, Linfoma	Fase I	(Lu <i>et al.</i> , 2020)
Ácido butírico	Varios estudios	Ensayos clínicos de fase II	(Eckschlager <i>et al.</i> , 2017)
Ácido fenilbutírico	Varios estudios	Ensayos clínicos de fase I	(Eckschlager <i>et al.</i> , 2017)
Ácido valproico (VPA)	TCL, Timoma e Hígado, MDS, AML	Fase III	(Hassell, 2019; Lu <i>et al.</i> , 2020)
Apicidina	Promotor antitumoral en el cáncer de mama receptor de hormonas	---	(Hassell, 2019)
Belinostat (Politerapia)	Cáncer de ovario, cáncer de las trompas de Falopio, cáncer de vejiga	Fase II	(Lu <i>et al.</i> , 2020)
Cambinol	Inhibe SIRT1 y 2 al inducir la hiperacetilación de p53	Preclínico	(Hassell, 2019; Eckschlager <i>et al.</i> , 2017)
CHR-3996	Tumores sólidos avanzados / metastásicos refractarios a la terapia estándar	Ensayo clínico de fase I	(Eckschlager <i>et al.</i> , 2017)
CUDC-101	Tumores sólidos	Fase I	(Lu <i>et al.</i> , 2020)
Entinostat	Leucemia linfocítica, AML, melanoma y glioblastoma, Cáncer de mama, linfoma de Hodgkin, SCLC, Cáncer de mama con receptor hormonal positivo	Ensayo clínico de fase III	(Hassell, 2019; Eckschlager <i>et al.</i> , 2017; Lu <i>et al.</i> , 2020)

EX-527	Enfermedad de Huntington, glaucoma	Ensayos clínicos preclínicos sobre cáncer, fase II	(Eckschlager <i>et al.</i> , 2017)
Givinostat	Leucemia recidivante y mieloma múltiple, Policitemia vera	Ensayos clínicos de fase II	(Eckschlager <i>et al.</i> , 2017; Lu <i>et al.</i> , 2020)
Mocetinostat	Linfoma de Hodgkin, Leiomiocarcinoma metastásico	Ensayos clínicos de fase II	(Eckschlager <i>et al.</i> , 2017; Lu <i>et al.</i> , 2020)
Nicotinamida	Cáncer de laringe	Ensayo clínico de fase III	(Eckschlager <i>et al.</i> , 2017)
Panobinostat (Politerapia)	MM, carcinoma de tiroides, CCR, cáncer de mama, AML	Fase III	(Lu <i>et al.</i> , 2020)
Pracinostat (Monoterapia)	MLD, Cáncer de próstata	Ensayo clínico de fase II	(Lu <i>et al.</i> , 2020; Eckschlager <i>et al.</i> , 2017)
Pracinostat (Politerapia)	MLD	Fase II	(Lu <i>et al.</i> , 2020)
Quisinostat	Mieloma múltiple	Ensayo clínico de fase I	(Eckschlager <i>et al.</i> , 2017)
Resminostat	Carcinoma hepatocelular	Ensayos clínicos de fase II	(Eckschlager <i>et al.</i> , 2017)
Rocilinostat	Mieloma múltiple	Ensayo clínico de fase I	(Eckschlager <i>et al.</i> , 2017)
Romidepsin (Politerapia)	PTCL recidivante	Fase III	(Lu <i>et al.</i> , 2020)
Sirtinol	---	Preclínico	(Eckschlager <i>et al.</i> , 2017)
Tacedinalina	SCLC y cáncer de páncreas	Ensayo clínico de fase III	(Eckschlager <i>et al.</i> , 2017)
Tricostatina A	---	Preclínica	(Eckschlager <i>et al.</i> , 2017)
Vorinostat (Politerapia)	CTCL	Fase III	(Lu <i>et al.</i> , 2020)



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS



DRA. DULCE MARIA ARIAS ATAIDE
DIRECTORA DE SERVICIOS ESCOLARES
U.A.E.M
PRESENTE

FACULTAD DE FARMACIA

Secretaría de Docencia

Jefatura de Licenciatura en Farmacia

Fecha: 23 de mayo del 2023
Asunto: VOTOS APROBATORIOS
Medio de notificación: Electrónico
Folio: FF/D/SD/JLF/85/2023

Los suscritos catedráticos de la Facultad de Farmacia, dependiente de la Universidad Autónoma del Estado de Morelos, se dirigen a Usted con el fin de comunicarle que, después de haber revisado el trabajo de tesis "**Estudio sobre las potenciales reacciones adversas que tienen los fármacos en las alteraciones epigenéticas en cáncer**" presentado por la pasante de la carrera de Licenciado en Farmacia. **C. Angélica Yuliana Huicochea Reza (10010897)**, consideramos que reúne todos los requisitos que exige un trabajo de esta especie, por lo que hacemos saber nuestro **VOTO APROBATORIO**.

Jurado

Firma

Dr. Cairo David Toledano Jaimes

M. en C. Angélica Ortega García

Dr. Erick Ayala Calvillo

Dra. Sandra Sánchez Carranza

Dr. Aldo Francisco Clemente Soto



Atentamente

"Por una humanidad culta
una Universidad de excelencia"

M.P.D. REYNA AMÉRICA SERRANO LÓPEZ
SECRETARIA DE DOCENCIA

C.c.p.: archivo
*BEDM

Av. Universidad 1001 Col. Chamilpa, Cuernavaca Morelos, México. C.P. 62209, Edificio 61, ala C, 2º piso.
Tel. (777) 329 7000.



Una universidad de excelencia

RECTORÍA
2017-2023



Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

Sello electrónico

REYNA AMERICA SERRANO LOPEZ | Fecha:2023-05-25 14:16:34 | Firmante
P5s/YR6/DOAc+ZRQV3m7KOEbzOUeO0ECScd5Dr/vk/ImpgmkWuHVP+7npHvP3Kil6XWMy7EnPYd91InV03NNx273quPB2kzZe5IhcPdZIUjXGTD2DG1QPzeusxISgUJKfByJ
S/MD/XyLaHANrNwQJJBWlVbcSYgt1/BbQGQ3zAB0MIHDqfKVCFeRJVnj0INBYR1Dd3JLhZnN5SII/Rn3a5du+TMAwspRuGP9FfeXIMUJau+hPkGVKwC8jmx57BLEhw2mciOHOUk
Myy34M067oJd38JFJUPVRxEQhV76m58ENigIvaHD2ixMvVp6Co+CKNHN+strp0C45U62iIRUQ==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o
escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



vIBFicE0R

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/eWn24GF87Ax99W8IJGk1YTMyg9T831c0>



Una universidad de excelencia

RECTORÍA
2017-2023



Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

Sello electrónico

ALDO FRANCISCO CLEMENTE SOTO | Fecha:2023-09-10 23:21:07 | Firmante
 DniFXlQw/9r1LxowXrRk2FoEJ4Rlo8uQAYrbwRK5AgarqyV03myrUeu19iNwYAd77iyd2wcVluxhKkPL3cZ/B0/RC9NjnhSD6jVpTyu5fwwgGRiSK1g6pZx7oDZQ/q5EUETmUD
 T99CB7lIUdLZVq48Na46WtuSi48R19p+SNeuQCdj6Xc21lcpMSyRRwvBvQQc3BEimujgYjcX6cvSbFKAeDW4f3WCy0l9pDo3y5EhXN2KwYbAgpoag2AfhYLRwYfwPKqwhLx
 nJpGvLLQie6j9xtwT0Fcd0MaHwVxfA1da9TyyiqE2IM7lJUUqRlLkNykgV3FYLIWA==

ANGELICA ORTEGA GARCIA | Fecha:2023-09-12 12:19:50 | Firmante
 dAgnYBSPOsvD+E7cwETDENYax6ePEiWlnJqNWWCaENK7134WGOaTHCLDz63aiwqoUAEpXlBeXg/oZcPipoan8N8RnkC3Ji0FCwUkkeKUwZHMssww/99C/1DCp62ylwDBo
 QBpINmK+3FoLL7FcE2u2EdUYwnQmeC0IOA4VmYmzuNZvoqF440Cdv8MKsy7EAgOwA3GPdsVQoPNZXLmNBy79BjVYKqMlmlhfodiaED2YC6mkO3t+SQOJRu2CnW88SjgPJ
 H0pNsjF7/KayzhL101iazJA9jtMMZ/AcWLRk1uawGc73wjNpFWj9eEuUuv+ul7gzcC+NjkQ9fCMRWCaH==

SANDRA SÁNCHEZ CARRANZA | Fecha:2023-09-12 15:43:50 | Firmante
 aillCYTFcxQ6g6POPeHXqTVRilhJ0gAXIRt9Tua3WwPYK203DME59jO/JxNY/ws+Xpn6EuEKpBxkFhmLGM4lpeERgcohmKmYU+tlKp2BLSgYp1hYuiGpuCmSuHIU2iZZAut
 ZQpNFwItgqKOKMA8sA2N4dI96OQrb+Fos+ywJCi35LUB1tKYWH+vzWDrzLZYqLd1juEL9iulxusjSVrpk7GNrXnQ71CR/rZbcFvBqWqXFtuz54l7hJyw4MgrrSivgW06B0htUg7A
 W/xlWdMCR3UQhE9iSLoaA45Xp599n1hzWk1B8KJ8GIP3BRKoSusH1O4dSFaYJmedLgVn==

CAIRO DAVID TOLEDANO JAIMES | Fecha:2023-09-12 22:23:57 | Firmante
 e6ZUReNer4nHMcTYEvq1ISOJuD8UkIBxqi4pd8aYehk7Ann/5j9vENWVNd8FNmFIBxEf8Z0kyF8eB6Gg1NffuRnmp5i6X9OZCj/ZAmILbX8E++PaEj0J35LyHY6yLqYK4BjeZw
 0Mzt2YCTRtluLdsIRfJr7chU83xXXCmREqDFzRvjeoBe7kUgAjKBGR0L5ul7O2udT6Q2YveljBG+8lkNhu15JlUspqm/gO8Saaxtl/rxe+5WVWdWvV7JKz8EPdx7YNRECL1xxiBd
 ybWlJ6y93Tygadplb9Btkbz8ATsq+dlwgcZvtejaO7gDlpzMV3AV3bOu2kufwusjQ==

ERICK AYALA CALVILLO | Fecha:2023-09-13 14:44:39 | Firmante
 difgMcbBXGx58c1rupdANMXUJ7LobVLUG70GpTheNNYh8EKRMXIJL3nA9tDMYxQm1d6/y9WVfRNI+Gqk/n9l4wm:Xz3HUcmYfEGroNuawUGe9obNd7mipL4lJYGg2fsuUsMKKG
 XkBe2goxuBZYfivJUI2snC1U52b/jAh93Xe0vNC9j6zRes10iZIFILHDeVUtoVLOIHSInOkN3PdSknKTFXyMo34KRUBM9uMIDwIGmL8i0/chmyH1BLi9W5DSuyS180VKwnYbA0vef
 JVD2LmaNG1079Kplo/YWVAGB1edS90WO4mFIXKZ12yz5uVsjbnxPDbVIVSs2x5un2Eig==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



y8V2xBaZM

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/xRTqCxNXMuL4y31h9jY4KEmG8GC0QVD>



Una universidad de excelencia

RECTORÍA
2017-2023